

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA  
EN EL POSTOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGÍA CARDIACA MAYOR: ESTUDIOS PANEUROPEOS  
(ESGNI 007, 008, 009)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Francisco Javier Hortal Iglesias**

Bajo la dirección del doctor

Emilio Bouza Santiago

**Madrid, 2013**

©Francisco Javier Hortal Iglesias, 2012

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**



**NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL  
POSTOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA  
CARDIACA MAYOR: ESTUDIOS PANEUROPEOS (ESGNI 007,  
008, 009)**

**FRANCISCO JAVIER HORTAL IGLESIAS**

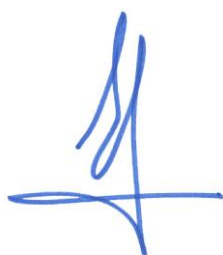
**DIRECTOR DE TESIS: EMILIO BOUZA SANTIAGO**

El Profesor D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL POSTOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA MAYOR: ESTUDIOS PANEUROPEOS (ESGNI 007, 008, 009)” ha sido llevado a cabo bajo su dirección por Francisco Javier Hortal Iglesias y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del título de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firma este certificado en Madrid a 26 de septiembre de 2012.



Prof. D. Emilio Bouza Santiago

Director de la tesis

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

El documento presentado es una pieza de investigación sólida y bien ejecutada que clarifica muchos aspectos de la Neumonía del Ventilado Mecánico tras cirugía cardíaca

Fecha	12 Sept. 2012	Fecha		Fecha	
Firma		Firma		Firma	
D.N.I.		D.N.I.	2481833-H	D.N.I.	

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA (7)

artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre	JOJÉ PRIETO PRIETO	<input checked="" type="checkbox"/> INTERNO	D.N.I.	07763886
Centro	FACULTAD DE MEDICINA			
Nombre	DAVID MARTINEZ HERNÁNDEZ		D.N.I.	22444699
Centro	FACULTAD DE MEDICINA			
Nombre			D.N.I.	
Centro				

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO (3)

(Se deberá reflejar la aprobación de la admisión a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Prof. D. RAFAEL ENRÍQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO

INFORMA:

Que D. Francisco Javier Hortal Iglesias ha presentado en el Departamento de Medicina su trabajo de tesis doctoral titulado: NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL POSTOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA MAYOR: ESTUDIOS PANEUROPEOS (ESGNI 007.008.009), dirigido por el Dr. D. Emilio Bouza Santiago. Tras su oportuna valoración el Departamento da su conformidad para que la mencionada tesis sea matriculada y remitida a la Comisión de Doctorado de la Universidad. Y si se estima conveniente, elevarla al Tribunal nombrado al efecto para su aprobación.



Director  
Departamento de Medicina  
Prof. D. Rafael Enríquez de Salamanca

Fecha 26-9-2012

Firma

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I  
DE LA UCM

A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

**D. FRANCISCO JAVIER HORTAL IGLESIAS**

Titulado: NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL POSTOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA MAYOR: ESTUDIOS PANEUROPEOS (ESGNI 007,008,009).

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las normas de calidad aprobadas por este Departamento para la elaboración de las tesis doctorales y reúne los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 3 de octubre de 2012  
El Director del Departamento



RAFAEL ENRÍQUEZ DE SALAMANCA LORENTE

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Profesor Emilio Bouza Santiago por la confianza depositada en mí al asumir la dirección de esta tesis. Por su gran sentido de saber dirigir, su exigencia para siempre buscar la excelencia, su paciencia (casi infinita) y su dedicación. Me ha enseñado muchas cosas de Medicina, pero fundamentalmente de esfuerzo y de capacidad de trabajo, cosa por la que siempre le estaré agradecido.

Al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Gregorio Marañón, desde la dirección del mismo, hasta cada uno de sus miembros. Su ejemplo, su apoyo continuo y su confianza, me permiten y me obligan siempre, a tener como primer objetivo de mi labor mejorar la atención a los enfermos.

A todos los médicos de las Unidades de Cuidados Postoperatorios de Cirugía Cardíaca que participaron en los estudios. Sus nombres aparecen en los 3 artículos publicados.

Al Laboratorio de Medicina Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que facilitó la recogida electrónica de los datos.

Al Dr. José María Barrio, mi amigo y gran compañero en el cuidado de nuestros pacientes, porque siempre está allí donde le necesito y sin su ayuda desinteresada no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A mis padres que me lo dieron todo y me animaron para que finalizara este proyecto.

Y sobre todo a mi mujer y mis hijos por todo su cariño.

---

## ABREVIATURAS

AE: aspirado endotraqueal

ASA: Sociedad Americana de Anestesiólogos

BRC: bacteriemia relacionada con catéter

BIAC: balón intraaórtico de contrapulsación

BLEA: beta-lactamasas de espectro ampliado

BT: brocha telescopada

CDC: Centers for Disease Control

CEC: circulación extracorpórea

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMV: *Citomegalovirus*

CPIS: escala clínica de infección pulmonar (Clinical Pulmonary Infection Score)

DACD: diarrea asociada a *Clostridium difficile*

DDDs: dosis diarias definidas

DS: desviación estándar

DSD: descontaminación selectiva del tracto digestivo

dVM: días de ventilación mecánica

EI: endocarditis infecciosa

ENVIN-UCI: estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos

EPIC: European Prevalence of Infection in Intensive Care

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

ESGNI: Grupo de Estudio Europeo de Infecciones Nosocomiales

EWCI: Grupo de Trabajo Europeo de Intensivistas Cardiorrespiratorios

HME: humidificadores e intercambiadores de calor-humedad

IC: intervalo de confianza

ITU: infección del tracto urinario

LBA: Lavado broncoalveolar

NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica

---

NNIS: Centro de Vigilancia de la Infección Nosocomial

NYHA: New York Heart Association

RIC: rango intercuartílico

RR: riesgo relativo

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

TB: traqueobronquitis

TC: tomografía computarizada

TET: tubo endotraqueal

TRI: tracto respiratorio inferior

UCI: unidad de cuidados intensivos

VPN: valor predictivo negativo

VM: ventilación mecánica



<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1 EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>2</b>
1.1 INCIDENCIA .....	2
1.2 EVOLUCIÓN.....	4
<b>2 PATOGENIA .....</b>	<b>6</b>
2.1 ASPIRACIÓN A VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES.....	6
2.2 INHALACIÓN DESDE FUENTES EXÓGENAS. ....	9
2.3 DISEMINACIÓN HEMATÓGENA .....	10
2.4 TRASLOCACIÓN BACTERIANA.....	10
<b>3 FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>11</b>
<b>4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....</b>	<b>13</b>
4.1 CRITERIOS DE SOSPECHA CLÍNICA Y RADIOLÓGICA. ....	14
4.2 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO .....	17
<b>5 ETIOLOGÍA .....</b>	<b>30</b>
<b>6 PREVENCIÓN.....</b>	<b>35</b>
6.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.....	35
6.2 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS.....	43
6.3 BARRERAS PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS MEDIDAS PREVENTIVAS.....	48
<b>7 TRATAMIENTO.....</b>	<b>50</b>
7.1 BASES DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO.....	50
7.2 TRATAMIENTO BASADO EN EL CONOCIMIENTO DEL MICROORGANISMO .....	51
7.3 DOSIFICACIÓN ADECUADA .....	57
7.4 TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS EN AEROSOL.....	57
7.5 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO .....	58
7.6 VALORACIÓN DE LAS CAUSAS DE FRACASO DEL TRATAMIENTO .....	59
<b>ALGUNAS DEFICIENCIAS EN LA LITERATURA .....</b>	<b>60</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>65</b>
<b>1 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS .....</b>	<b>66</b>
1.1 ESTUDIO ESGNI 007 .....	66
1.2 ESTUDIO ESGNI 008 .....	67
1.3 ESTUDIO ESGNI 009 .....	69
<b>2 DEFINICIONES .....</b>	<b>73</b>
2.1 DEFINICIÓN DE BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER (BAC) .....	73
2.2 DEFINICIÓN DE ENDOCARDITIS NOSOCOMIAL .....	73
2.3 DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA .....	74
2.4 DEFINICIÓN DE MEDIASTINITIS POSTQUIRÚRGICA.....	77
2.5 DEFINICIÓN DE TRAQUEOBRONQUITIS PURULENTO (TB).....	77
2.6 DEFINICIÓN DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVME).....	77
2.7 DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU) .....	78
2.8 DEFINICIÓN DE MORTALIDAD ATRIBUIDA A LA INFECCIÓN.....	78
2.9 DEFINICIÓN DE TIPO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI).....	78

<b>3</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>79</b>
3.1	ESTUDIO ESGNI 007 .....	79
3.2	ESTUDIO ESGNI 008 .....	79
3.3	ESTUDIO ESGNI 009 .....	80
	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>82</b>
	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN PRIMER OBJETIVO.....</b>	<b>83</b>
<b>1</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>84</b>
1.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES .....	84
1.2	INCIDENCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES .....	86
1.3	DATOS REFERENTES A LA APROXIMACIÓN A LA NAVM.....	87
1.4	CORRELACIÓN DE INFECCIÓN, NAVM Y MORTALIDAD CON OTROS PARÁMETROS .....	88
<b>2</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>90</b>
	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN SEGUNDO OBJETIVO .....</b>	<b>94</b>
<b>1</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>95</b>
1.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES .....	95
1.2	CUMPLIMIENTO RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE NAVM.....	96
1.3	PREVALENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL.....	97
<b>2</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>99</b>
2.1	PREVALENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL.....	99
2.2	PREVENCIÓN DE NAVM .....	99
	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN TERCER OBJETIVO .....</b>	<b>103</b>
<b>1</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>104</b>
1.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES .....	104
1.2	POBLACIÓN EN ESTUDIO .....	105
1.3	NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA .....	108
<b>2</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>114</b>
2.1	INCIDENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL Y DE NAVM .....	114
2.2	ETIOLOGÍA .....	115
2.3	FACTORES DE RIESGO.....	115
2.4	EVOLUCIÓN.....	118
2.5	LIMITACIONES.....	118
	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>
	<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....</b>	<b>122</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>149</b>

# INTRODUCCIÓN

# 1 EPIDEMIOLOGÍA

## 1.1 Incidencia

La neumonía nosocomial es la complicación más frecuente en los pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) (1-3). Los pacientes intubados y con VM presentan un riesgo de desarrollar neumonía de 6 a 20 veces mayor que los no ventilados (4-6). Este riesgo se incrementa de forma exponencial con la duración de la VM. Se estima que el riesgo se incrementa en un 3% por día de VM durante los primeros 5 días de VM, un 2%/día durante los siguientes 5 días, y un 1%/día a partir del undécimo día (7).

Los datos de incidencia son muy variables, dependiendo de la definición utilizada y de la población estudiada (8). La incidencia puede ser hasta dos veces mayor en pacientes diagnosticados por cultivos de esputo cualitativos o semicuantitativos cuando se comparan con cultivos cuantitativos de secreciones del tracto respiratorio inferior (TRI) (9).

El 25% de las infecciones que acontecen en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCIs) son neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAVM) y son responsables del 50% de los antibióticos prescritos en estas unidades (2). En la mayoría de los estudios la incidencia de NAVM varía entre el 8 y el 28% (7, 10-15).

De acuerdo con los datos del Centro de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Estados Unidos (NNIS), basados fundamentalmente en criterios clínicos, la densidad de incidencia de NAVM varía entre los 2,9 casos / 1.000 días de ventilación mecánica (dVM) en pacientes pediátricos a los 15,2 casos /1.000 dVM en pacientes traumáticos. En pacientes ingresados en unidades cardiorácicas la densidad de incidencia media es de 7,2 casos/1.000 dVM (16).

En el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos (ENVIN-UCI) realizado desde 1994 y cuyos últimos datos publicados hacen referencia al periodo comprendido entre los años 2003 y 2005, la densidad de incidencia de NAVM fue 15,5 (2003), 17,5 (2004) y 17,2 (2005) episodios por 1.000 dVM (17). En el año 2005 la NAVM representó el 40% del total de las infecciones nosocomiales de las UCIs participantes. Aunque no publicados, los datos referentes a los últimos años se pueden consultar en los diferentes informes del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. La tendencia en estos años ha sido a una disminución en la densidad de incidencia hasta llegar a 9,41 episodios por 1000 dVM en el año 2011.

Los pacientes con procesos quirúrgicos presentan un mayor riesgo de adquisición de neumonía nosocomial que los pacientes con procesos médicos. Kollef describe incidencias del 21,6% en pacientes ingresados en la UCI cardiotorácica, del 14% en la UCI quirúrgica y del 9,3% en la UCI médica (18). Cunnion posteriormente corrobora estos datos en un estudio de casos y controles (19).

Dentro de los pacientes quirúrgicos, los sometidos a cirugía cardíaca tienen un riesgo muy elevado de desarrollar infecciones nosocomiales. Esto, es debido a que se trata de una población de mayor edad, sometida a procedimientos quirúrgicos generalmente de larga duración y con múltiples heridas quirúrgicas, necesidad de una gran instrumentación en el periodo postoperatorio y frecuente utilización de dispositivos invasivos (18-25). Además, la circulación extracorpórea (CEC) contribuye a una depresión de factores humorales y reduce la fagocitosis lo que deteriora la capacidad de neutralizar los microorganismos (26).

Los datos de incidencia de infección nosocomial tras cirugía cardíaca mayor son escasos y varían del 9 al 45% dependiendo del tipo de cirugía

cardiaca realizada (27-31). Kollef y col. en un estudio prospectivo realizado sobre 605 pacientes sometidos a cirugía cardiaca encontraron una incidencia de infección nosocomial del 21,7%. Los pacientes sometidos a procedimientos de cirugía de revascularización miocárdica presentaron tasas más bajas (10,1%) que aquellos sometidos a procedimientos de sustitución valvular (45%) (29).

Al igual que en otros tipos de UCIs, la neumonía es la infección nosocomial más frecuente en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, con una incidencia que oscila entre el 3 y el 21,6%. La incidencia obtenida en diversos estudios es muy variable, reflejando nuevamente diferencias en el diseño de los mismos (Tabla 1).

**Tabla 1: Incidencia (%) de neumonía en pacientes sometidos a cirugía cardiaca**

<b>Referencia</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Incidencia</b>
Gaynes (32)	498	3,8
Rebollo (27)	970	3,2
Zickman (33)	213	10,8
Kollef (18)	102	21,6
Leal Noval (14)	684	6,5
Kollef (29)	605	9,7
Simsek (34)	1.716	2,1
Carrel (35)	100	9,0
Bouza (21)	374	7,8

## 1.2 Evolución

La tasa cruda de mortalidad para NAVM oscila entre el 24 y el 76% (7, 11, 13, 18, 36-43), pero en muchos de estos pacientes en estado crítico la causa de la muerte es más la enfermedad de base que ha propiciado el ingreso en UCI que la propia neumonía. A pesar de las variaciones entre los estudios que parcialmente reflejan las poblaciones estudiadas, las tasas de mortalidad para pacientes con y sin NAVM han sido respectivamente: 55 versus 25% (13), 71 versus 28% (11), 33 versus 19% (36), 37 versus 9% (18), y 44 versus 19% (41). Distintos trabajos han demostrado que la neumonía

nosocomial es un factor pronóstico importante en diferentes grupos de pacientes críticos, incluyendo pacientes sometidos a cirugía cardíaca (14, 44) o aquellos con lesión pulmonar aguda (45), y pacientes inmunodeprimidos (46). En contraste, en pacientes con procesos clínicos graves, como por ejemplo aquellos que sobreviven a una parada cardíaca (47), o en pacientes jóvenes sin morbilidad asociada que ingresan en UCI tras politraumatismo (39), la neumonía nosocomial no parece influir sobre el pronóstico. En algunos trabajos se han observado incrementos en la mortalidad cuando la neumonía se asociaba a bacteriemia (48), ingreso médico más que quirúrgico, y tratamiento antibiótico inadecuado (49, 50). La escala PIRO (Predisposición, Infección, Respuesta, disfunción Orgánica) podría ser usada para revisar los factores que contribuyen a la severidad de la NAVM y a la mortalidad atribuible (51). Predisposición (P): la mortalidad atribuible incrementará cuando las escalas de riesgo en la admisión son intermedias. Infección (I): la mortalidad atribuible incrementa en caso de NAVM bacteriémica, en las NAVM tardías y en caso de tratamiento antibiótico inapropiado. Respuesta (R): la mortalidad atribuible incrementa cuando la NAVM se asocia a una intensa respuesta inflamatoria y a una situación de shock. Disfunción Orgánica (O): la mortalidad atribuible se incrementa en función de la severidad del daño orgánico que produce la NAVM.

Los pacientes con NAVM van a requerir tiempos de VM, de estancia en UCI y en el hospital mayores que los pacientes que no presentan esta complicación en su evolución. La duración media de la VM, estancia en UCI y estancia en hospital fueron, respectivamente, 12, 20, y 43 días para pacientes politraumatizados con NAVM comparados con 8, 15 y 34 días del grupo control sin NAVM (39). Analizando las mismas variables en una UCI médico-quirúrgica, otros autores encontraron, respectivamente, 27, 33, y 52 días para los pacientes con NAVM y 19, 24 y 43 para los casos control (52).

Se estima que el coste extra promedio asociado a cada cuadro de NAVM se aproxima a 12.000 dólares (53).

## **2 PATOGENIA**

El conocimiento de la etiopatogenia de la neumonía es fundamental para poder establecer unas medidas preventivas y un tratamiento adecuado. El primer paso para el desarrollo de la NAVM es la llegada de los microorganismos al pulmón. Una vez aquí, estos se multiplican y al sobrepasar los mecanismos defensivos existentes a cada nivel producirán la infección.

En los pacientes intubados los microorganismos pueden alcanzar el pulmón por varias vías:

1. Microaspiración del contenido orofaríngeo.
2. Inhalación desde el exterior.
3. Diseminación hematógena desde un foco distante pulmonar.
4. Traslocación bacteriana desde el intestino isquémico al torrente sanguíneo y desde aquí al pulmón.

### **2.1 Aspiración a vías respiratorias inferiores**

El escalón final de la NAVM es la aspiración de contenidos contaminados a la vía respiratoria inferior. Los pacientes ventilados están especialmente predispuestos a la aspiración.

El tubo endotraqueal (TET) favorece la aspiración al evitar los mecanismos protectores de las vías respiratorias superiores (la glotis, el reflejo de la tos, y el mecanismo de lavado mucociliar) y al permitir que las secreciones se acumulen en la parte superior de la tráquea, pasando al TRI alrededor del neumotaponamiento (54-56). Además la intubación en sí misma aumenta el riesgo, como se ha demostrado en pacientes que requieren reintubación (18, 57).



En la luz interna del TET se desarrolla con gran rapidez una biopelícula viscosa adhesiva con microorganismos, entre los que se incluyen principalmente bacilos gramnegativos y *Staphylococcus aureus*, en concentraciones superiores a  $10^6$  ufc/cm de tubo. Tanto por la velocidad de flujo ocasionada por la ventilación como por las frecuentes maniobras de aspiración, estos microorganismos pueden desprenderse y embolizar el TRI (58-60).

Se han descrito numerosos reservorios endógenos que pueden actuar como fuente de los patógenos pulmonares, pero la importancia de alguno de ellos es confusa. A continuación se describen brevemente los mecanismos más importantes:

#### 2.1.1 Colonización orofaríngea

En personas sanas la orofaringe está colonizada principalmente por bacterias no patógenas, pero en pacientes hospitalizados, esta microbiota es reemplazada por bacterias patógenas, predominantemente bacilos aerobios gramnegativos y *Staphylococcus* lo que incrementará el riesgo de NAVM (61, 62).

Esto es debido a la modificación de las interacciones entre las bacterias y las superficies mucosas, a través de adhesinas que se unen a los receptores de superficie del huésped. Normalmente la superficie luminal de la orofaringe está recubierta de fibronectina, que proporciona una superficie de adhesión para los *Streptococcus* orales. La disminución de la fibronectina salivar que presentan a menudo los enfermos críticos, debido a la presencia de *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. y otros microorganismos con actividad propia capaz de degradar la fibronectina, dificulta la adherencia de los cocos grampositivos, favoreciendo la adherencia de bacterias gramnegativas entéricas (63). Por ello, uno de los principales mecanismos de la colonización es la pérdida de *Streptococcus* comensales

orales debido al tratamiento antibiótico o a la degradación de la fibronectina. Esto da lugar a una proliferación de bacterias gramnegativas, en particular *P. aeruginosa*, que presentan un gran tropismo por la superficie traqueal lesionada.

La adherencia bacteriana también se ve influida por los niveles elevados de elastasa y el descenso de la cantidad de IgA en el esputo (64-66).

### 2.1.2 Colonización gástrica

El estómago puede ser un gran reservorio para bacilos aerobios gramnegativos. Reducciones en la acidez gástrica incrementan la tasa de colonización.

La importancia de la ruta gastropulmonar en la patogenia de la NAVM es controvertida ya que no se ha demostrado que la colonización del estómago preceda a la aparición de la NAVM (67-69). Sin embargo, muchos de los microorganismos que causan NAVM son flora del tracto gastrointestinal, siendo ésta, la base para la descontaminación selectiva del tracto digestivo (70).

### 2.1.3 Otros reservorios

En los pacientes en estado crítico la placa dental cambiará su microflora habitual de patógenos no respiratorios por bacilos gramnegativos y por *Staphylococcus aureus* (71). Este reservorio incrementará con la estancia en UCI y con frecuencia esta flora es similar a la encontrada en los aspirados traqueales (72).

Los senos paranasales también pueden ser un reservorio de los patógenos pulmonares. El riesgo de sinusitis nosocomial se incrementa con la

presencia de sonda nasogástrica o intubación nasotraqueal (73). Predominarán los bacilos aerobios gramnegativos y hay una clara relación entre sinusitis y NAVM, incrementando la sinusitis en 3,8 veces el riesgo de desarrollar NAVM (74).

## **2.2 Inhalación desde fuentes exógenas.**

En esta vía se produce la colonización del paciente a partir de fuentes externas que incluyen los distintos utensilios utilizados para la ventilación, manipulaciones, y la transferencia de microorganismos al paciente desde el personal sanitario o desde otros pacientes.

La condensación de agua en los circuitos de ventilación supone una fuente de riesgo. El recuento de bacterias en estas condensaciones generalmente es alto con un nivel medio de colonización a las 24 horas de  $7 \times 10^4$  microorganismos/ml (75). Este condensado infectado puede embolizarse desde el circuito al TRI.

Las aspiraciones traqueales, la necesidad de fibrobronoscopias y la ventilación manual con equipos que puedan estar contaminados pueden ser también fuentes de microorganismos en el TRI. También se ha estudiado el potencial papel de medicación contaminada administrada mediante nebulizadores, aunque parece escasa la posibilidad de desarrollar NAVM mediante esta vía (76).

La transferencia de microorganismos desde el personal sanitario puede jugar un papel en la colonización (69). Son esenciales las medidas de control de la infección, por lo que esta ruta sólo debería jugar un papel menor en la patogénesis de la NAVM en pacientes hospitalizados.

### **2.3 Diseminación hematológica**

La bacteriemia no suele ser una fuente de microorganismos para la producción de NAVM. Los hemocultivos en los pacientes con NAVM son útiles ante la sospecha de otro foco infeccioso, pero la presencia de un microorganismo en sangre no confirmará a ese microorganismo como causante de la infección respiratoria (77).

### **2.4 Traslocación bacteriana**

Esta hipótesis supone que la barrera funcional del tracto gastrointestinal se altera en los pacientes gravemente enfermos. Como consecuencia de esto, se produce el paso de microorganismos del tracto intestinal al torrente circulatorio. Esta vía podría ser un mecanismo de infección y estar implicada en la patogenia de la NAVM (78), sin embargo, otros autores no han encontrado acidosis intramucosa gástrica, marcador de traslocación bacteriana, en la mayoría de los pacientes con NAVM (79). Actualmente esta vía no parece jugar un papel importante en la patogenia de NAVM (80).

### **3 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo proporcionan información acerca de la probabilidad de que se pueda desarrollar una infección pulmonar. Además, pueden contribuir a la elaboración de estrategias encaminadas a la disminución de la incidencia de neumonía en poblaciones especialmente susceptibles.

En general, todas aquellas situaciones que favorecen la aspiración de secreciones, que aumentan la cantidad y la patogenicidad de los microorganismos inoculados o que disminuyen las defensas locales o sistémicas son factores de riesgo para el desarrollo de una NAVM. En la tabla 2 aparecen clasificados por categorías algunos de estos factores (7, 41, 81-91).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de neumonía nosocomial es la VM lo que hace que muchas veces se hable indistintamente de neumonía nosocomial y NAVM. La presencia de un TET sortea las defensas del huésped, causa inflamación y trauma a nivel local, e incrementa la probabilidad de aspiración de patógenos nosocomiales desde la orofaringe salvando el neumotaponamiento (81, 92).

La mayor parte de estos factores son inherentes al paciente y en muy pocas ocasiones se puede intervenir para evitar o minimizar su influencia en el desarrollo de una NAVM. Los objetivos marcados por los distintos grupos para la profilaxis de esta patología irán encaminados a actuar sobre los factores de riesgo subsidiarios de modificarse (80, 93, 94)

Tabla 2: Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía

Categoría	Factores de riesgo
Relacionados con el huésped	Edad avanzada Malnutrición Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad grave Disminución conciencia o coma Insuficiencia orgánica TCE grave Grandes quemados Úlcera de estrés
Relacionados con los dispositivos	Intubación endotraqueal Ventilación mecánica prolongada Reintubación Intubación nasal Broncoscopia Cambios en el circuito del ventilador Intubación urgente tras traumatismo Traqueostomía
Relacionados con la medicación	Antibióticos previos Protección gástrica con anti-H <sup>2</sup> Barbitúricos tras TCE Inmunosupresión Transfusión de hemoderivados
Miscelánea	Cirugía torácica o abdominal alta Cirugías de larga duración Broncoaspiración Posición supina Hospitalización prolongada

## 4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Cualquier política concebida para evaluar a los pacientes con sospecha de NAVM debe ser capaz de lograr los siguientes objetivos:

1. Identificar sin demora a todos los pacientes que necesiten tratamiento antibiótico por sospecha de NAVM. El retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana se asociará con un peor pronóstico (95-97)
2. Seleccionar el régimen antimicrobiano óptimo para los pacientes con una infección verdadera, es decir, identificar los microorganismos causales.
3. Evitar el tratamiento antimicrobiano en los pacientes sin neumonía, con lo que se evitarán los efectos adversos de antibióticos innecesarios, como toxicidad, aumento del riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes y sobreinfección (95, 98).

Debido a la magnitud del problema, se han llevado a cabo muchos estudios, focalizados principalmente en los métodos diagnósticos, sin embargo, y a pesar del gran número de artículos publicados sigue existiendo una gran confusión. Diferencias entre las poblaciones estudiadas, momento escogido para la realización de la técnica, estandarización de los procedimientos, la ausencia de una evaluación de la calidad de las muestras y la ausencia de un patrón oro representativo han hecho difícil la comparación de los distintos estudios e impide la generalización de los hallazgos. Además, son pocos los autores que han evaluado el impacto de las técnicas diagnósticas sobre los resultados (99) y algunos de ellos han obtenido resultados contradictorios (97, 100-106)

#### **4.1 Criterios de sospecha clínica y radiológica.**

De forma tradicional los criterios de sospecha de NAVM se han basado en la combinación de signos clínicos y radiológicos. La presencia de un nuevo infiltrado radiológico o progresión de uno ya existente, más al menos dos de los tres signos clínicos siguientes: temperatura mayor de 38°C, leucocitosis o leucopenia, y secreciones purulentas representa la combinación más precisa de criterios para comenzar el tratamiento antibiótico empírico, pero estos signos, pueden aparecer en otras complicaciones pulmonares no infecciosas como las atelectasias o el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (107, 108).

Este enfoque clínico da gran valor al inicio precoz del tratamiento antibiótico, ya que su retraso está asociado con un incremento en la mortalidad (96, 97, 100).

En los últimos años se han presentado evidencias que demuestran la escasa sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos en el diagnóstico de la NAVM (109-112). Ninguno de los criterios clínicos por separado (sensibilidad: 98-100%; especificidad: 3,4-20%) ni la combinación de todos ellos (sensibilidad: 20-25%; especificidad: 80-95%) permiten asegurar un diagnóstico de NAVM. Sin embargo, aunque la presencia de secreciones purulentas en los pacientes ventilados puede ser debida a causas diferentes de la neumonía, la ausencia de este signo clínico hace que la existencia de la misma sea muy improbable (113).

Para intentar solventar los problemas asociados al diagnóstico clínico y radiológico, Pugin y colaboradores (114) desarrollaron un sistema de puntuación clínico de infección pulmonar (CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score). Este sistema incluye 6 variables clínicas y microbiológicas para indicar la probabilidad que el paciente tenga neumonía. Los parámetros que se



valoran son la temperatura corporal, la cifra de leucocitos, la presencia de secreciones traqueales, la oxigenación, los hallazgos radiológicos y finalmente la tinción de Gram y el cultivo de secreciones traqueales. La correlación entre este sistema de puntuación clínica y los cultivos cuantitativos obtenidos por lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia fue de 0,8, lo que demuestra que el diagnóstico clínico puede ser tan preciso como el bacteriológico. Cuando se usó un valor mayor de 6 para definir la presencia de neumonía, en el 93% de estos pacientes se pudo hacer una confirmación bacteriológica.

En otro estudio que utilizó biopsias pulmonares “post-mortem”, este índice clínico tuvo una sensibilidad del 77% y una especificidad del 42% (107). Otro estudio prospectivo “post-mortem” realizado en 38 pacientes reveló una mayor precisión diagnóstica, con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 85% (115). En otros estudios más recientes el CPIS tampoco fue tan preciso cuando fue comparado con diagnósticos hechos mediante cultivos del lavado broncoalveolar, con sensibilidades que van del 30 al 89% y especificidades del 17 al 80% (116-120).

La principal limitación de este sistema de puntuación es que exige como componente esencial para su cálculo el resultado de los cultivos de las secreciones traqueales. Singh y col. usaron un índice de Pugin modificado que no dependía de los datos del cultivo para orientar el manejo clínico (121). Estos autores vieron que un valor  $\leq 6$  es útil para identificar un subgrupo de pacientes que o no requieren terapia antimicrobiana o, que cuando se prescriben antibióticos, sería posible un ciclo corto (3 días) de tratamiento, cuando en la reevaluación tres días más tarde el paciente permanece clínicamente estable y no presenta una mayor puntuación en el índice clínico.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros que se valoran en el sistema de puntuación clínico asociado a la infección pulmonar así como los puntos asignados a cada uno de los parámetros analizados.

Tabla 3: Escala clínica de infección pulmonar (CPIS)

Parámetros		Puntos
Temperatura	$\geq 36,1^{\circ}\text{C}$ y $\leq 38,4^{\circ}\text{C}$	0
	$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ y $\leq 38,9^{\circ}\text{C}$	1
	$\leq 36^{\circ}\text{C}$ o $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2
Leucocitos	$\geq 4.000$ y $\leq 11.000$ por $\mu\text{L}$	0
	$< 4.000$ o $> 11.000$ por $\mu\text{L}$	1
	cayados $\geq 500$ por $\mu\text{L}$	1
Secreciones traqueales	No secreciones	0
	Secreciones no purulentas	1
	Secreciones purulentas	2
Oxigenación con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$> 240$ mm Hg	0
	Presencia de SDRA	0
	$\leq 240$ mm Hg sin evidencia SDRA	1
Rx	No infiltrado	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado parcheado	1
	Infiltrado localizado	2
Cultivo aspirado traqueal	Sin crecimiento bacteriano	0
	Con crecimiento bacteriano	1
	Cultivo concordante con tinción de Gram	2

Los datos radiológicos de sospecha de NAVM definidos por los Centers for Disease Control (CDC) son la presencia de infiltrados radiológicos nuevos y permanentes o bien la progresión de infiltrados previos (122). En los pacientes sometidos a VM los infiltrados pulmonares pueden estar originados por otras causas tales como atelectasias, edema pulmonar, derrame pleural, hemorragia pulmonar, infarto pulmonar y SDRA (123). En otros pacientes existen signos clínicos de neumonía y no hay evidencia de infiltrados pulmonares. Esto puede ser debido a la presencia de traqueobronquitis purulenta (que se acompaña de recuentos elevados de colonias de bacterias y que precede a la aparición de la neumonía radiológica) (124) o por la baja calidad de las radiografías antero-posteriores realizadas con aparatos portátiles (se ha demostrado que un 26% de las opacidades alveolares identificadas en los campos inferiores, mediante tomografía computarizada [TC], no se apreciaban en las radiografías de tórax) (125).

Cuando se comparan las imágenes radiológicas con hallazgos histológicos (107, 126) o con resultados de exploraciones broncoscópicas (127, 128) en pacientes con NAVM, se observa una sensibilidad del 58 al 83% para el broncograma aéreo y del 50 al 78% para la aparición de un nuevo

infiltrado o el empeoramiento de uno previo. Debe tenerse en cuenta, asimismo, la subjetividad de los informes radiológicos que pueden variar significativamente entre dos o más observadores (106). La utilización de equipos portátiles, debido a las características de los pacientes, podría justificar la pobre eficiencia diagnóstica y los resultados discordantes entre distintos observadores.

## **4.2 Diagnóstico microbiológico**

### **4.2.1 Obtención de muestras**

El tipo de muestras a obtener para el diagnóstico de NAVM sigue siendo una fuente de controversia y no existe una recomendación indiscutible. De lo que no cabe duda es que dichas muestras deben tomarse antes de comenzar con la primera dosis de tratamiento antibiótico o antes de cualquier cambio del mismo, para que su interpretación tenga el máximo valor. Una aproximación basada exclusivamente en los datos clínicos es claramente deficiente (104, 106). En las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana del Tórax y de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América se recomienda la toma de muestras del TRI (95).

Las muestras a obtener en el momento de la sospecha de NAVM es otro tema que ha producido gran cantidad de literatura médica. Sin duda alguna, la muestra más inmediata, fácil y económica de obtener es el aspirado endotraqueal (AE). La duda estriba en si muestras tomadas dirigiendo el broncoscopio tienen un rendimiento suficientemente mayor que el AE como para justificar el mayor coste de las mismas y fundamentalmente el retraso que esta metodología más complicada frecuentemente conlleva (129).

En cuanto al procedimiento realizado para la obtención de la muestra, actualmente se cree que la potencial superioridad diagnóstica de la búsqueda

de la etiología de la NAVM mediante el uso de técnicas broncoscópicas no justifica el uso rutinario de las mismas (118, 130). En tres estudios realizados en España no se encontraron diferencias de mortalidad ni de morbilidad comparando técnicas invasoras (lavado broncoalveolar o catéter telescopado) frente a procedimientos no broncoscópicos (cultivo cuantitativo de aspirado traqueal) si bien el número de casos estudiados fue limitado y sería deseable contar con series más amplias (102, 131, 132).

La utilización de técnicas que permitan una valoración cuantitativa de los cultivos es el elemento clave para hacer un adecuado diagnóstico microbiológico. A continuación se describen las técnicas más comúnmente empleadas, que quedan resumidas en la tabla 4.

#### 4.2.2 Aspirado endotraqueal (AE)

El AE es el método más sencillo de obtener secreciones respiratorias en el paciente ventilado. Obtiene una muestra de secreciones nada o muy poco diluida en la que un recuento bacteriano significativo es aquél en el que se obtienen  $\geq 10^5$  u.f.c/ml.

Tratada de forma cualitativa en el laboratorio de microbiología, presenta una sensibilidad alta (80-100%), pero su especificidad es inaceptablemente baja (14-47%). Por el contrario, cuando se compara el cultivo cuantitativo del AE, a las concentraciones arriba indicadas, con los del catéter telescopado o con el lavado broncoalveolar se obtienen, en general, datos no significativamente diferentes entre dichas técnicas (133-140).

Tabla 4. Valor de diferentes tipos de muestras para el diagnóstico etiológico de NAVM

Técnica	Punto de corte (ufc/ml)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Referencias
<b>BRONCOSCÓPICA</b>				
Aspirado traqueal	$10^5$	80 (60-97)	62 (41-74)	(133, 134, 136, 140)
Aspirado traqueal	$10^6$	66 (38-82)	78 (72-85)	(141-143)
Lavado broncoalveolar	$10^4$	73 (42-93)	82 (45-100)	(115, 144-149)
Brocha telescópica	$10^3$	66 (33-100)	90 (50-100)	(115, 144, 145, 149)
Catéter telescópico	$10^3$	72 (54-100)	82 (58-93)	(134, 150, 151)
<b>NO BRONCOSCÓPICA</b>				
Aspirado traqueal	$10^5$	94	50	(130)
Aspirado bronquial	$10^3-10^4$	74-97	74-100	(152)
Mini LBA	$10^3-10^4$	63-100	66-100	(130, 152)
Brocha telescópica	$10^3$	66 (54-98)	91 (57-100)	(133, 152, 153)
Catéter telescópico	$10^3$	65	83	(130)

LBA: lavado broncoalveolar; Se dan los rangos entre paréntesis

#### 4.2.3 Catéter con brocha telescópica (BT)

Se trata de un procedimiento sencillo pero delicado, y es imprescindible su correcta ejecución para poder interpretar adecuadamente los resultados.

Dado que, a pesar de la utilización de un método protegido, persiste cierto grado de contaminación, se precisa del cultivo cuantitativo para diferenciar las bacterias contaminantes (recuento de colonias bajo) de las causantes de infección (recuento de colonias elevado). Diversos estudios recomiendan el punto de corte en  $10^3$  ufc/ml para considerarlo clínicamente significativo (154, 155). Es decir, en un paciente con evidencia clínica de neumonía, se pueden considerar responsables de la infección aquellos microorganismos aislados por BT a una concentración igual o superior a  $10^3$  u.f.c/ml en un medio apropiado (usualmente solución de Ringer). Como el volumen obtenido por el cepillo es de alrededor de 0,001 ml de secreción respiratoria que se diluyen en 1 ml del medio (dilución 1:1.000), el punto de corte de  $10^3$  u.f.c/ml representa una concentración bacteriana en las secreciones respiratorias superior o igual a  $10^6$  u.f.c/ml.

La utilidad del catéter protegido en el diagnóstico de la neumonía nosocomial se ha comprobado en numerosos estudios tanto en pacientes no ventilados como en pacientes ventilados mecánicamente (156-158). Su sensibilidad oscila entre el 33 y el 100% y su especificidad entre el 50 y el 100%. En general se admite que la probabilidad de que un resultado positivo traduzca la existencia de NAVM es muy alta. Por el contrario, la tasa de falsos negativos oscila alrededor desde el 0 al 40% (150, 159).

Los falsos negativos son atribuibles a fallos de estandarización de la técnica, a la obtención en estadios muy precoces de la infección, a muestreo unilateral o ciego y al uso previo de antibióticos (160-162).

Resultados falsos positivos ocurren en 5-30% de los pacientes (163-165). Existen numerosas explicaciones para estos falsos positivos. La más sencilla sería que las muestras se contaminan durante el procedimiento con microorganismos del tracto respiratorio superior. Otra puede ser la colonización del TRI, favorecida por tratamientos antimicrobianos o

enfermedades acompañantes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (166).

Diversos estudios dan tanto valor a la realización a ciegas como a la guiada por broncoscopio (153, 167) y le conceden un valor diagnóstico comparable al del AE (168).

#### 4.2.4 Lavado brocoalveolar (LBA)

El LBA se realiza avanzando el broncoscopio hasta un bronquio subsegmentario (generalmente un bronquio de 3ª o 4ª generación) hasta que se ocluye la luz del mismo. Se han utilizado gran variedad de métodos de lavado, entre ellos el LBA estándar (120 a 160 ml de suero salino) (169), el mini-LBA (20 ml de suero salino) (170), y el LBA protegido (171). Este último usa un broncoscopio que incorpora un balón que se infla y se coloca en una vía aérea periférica antes de la instilación del suero salino. Se supone que previene la contaminación del fluido del LBA por reflujo en las vías aéreas superiores.

La eficacia del LBA está bien establecida para las neumonías causadas por microorganismos que no colonizan la vía aérea superior, en los cuales la contaminación de las secreciones recogidas no representa un dilema diagnóstico (151). Así es útil y seguro en el diagnóstico de infecciones oportunistas pulmonares en enfermos inmunodeprimidos (172).

Sin embargo, en el resto de infecciones bacterianas, al igual que ocurre con otras técnicas no protegidas, tiene el riesgo de recoger microorganismos colonizantes (173). Esto obliga de nuevo a la realización de cultivos cuantitativos. Aunque se han utilizado una gran variabilidad de puntos de corte, el umbral tradicionalmente aceptado se encuentra por encima de las  $10^4$  u.f.c/ml (174). La necesidad de un umbral 10 veces mayor que en muestras

obtenidas con cepillado con catéter telescopado protegido se debe a que el LBA recoge de 5 a 10 veces más microorganismos por muestra. El LBA recoge una muestra representativa de aproximadamente un millón de alvéolos (173). Por ello proporciona una representación de la flora distal pulmonar más amplia que con otras técnicas, aumentando la sensibilidad (165). Debido a esto, aunque no se dirija directamente al lóbulo más afectado, recoge información de una zona de pulmón muy amplia (165). Esto supone una gran ventaja en aquellos pacientes en los cuales no siempre es posible distinguir la zona de neumonía, como los pacientes con imágenes radiológicas previas y en los pacientes con SDRA (175).

Varios estudios han mostrado la utilidad del cultivo cuantitativo del LBA. Usando puntos de corte que oscilan entre  $10^4$  y  $10^6$  u.f.c/ml del microorganismo predominante, se alcanzan valores de sensibilidad y especificidad entre el 50 y el 90% (114, 115, 144, 164, 176). Presenta una mejor sensibilidad y una especificidad similar al cepillado telescopado cuando se utiliza la histología como referencia estándar (164, 177, 178).

Los resultados proporcionados por el examen microscópico de las células recogidas por el LBA, combinados con el cultivo cuantitativo de las secreciones obtenidas, permiten una mejoría de la sensibilidad sin disminución de la especificidad (179).

Recientemente se ha publicado un estudio que evalúa el factor de dilución del LBA en el recuento que se obtiene en el cultivo (180). Los autores compararon la concentración de urea en suero y en LBA para establecer el factor de dilución de la muestra. Así, un 17% más de los pacientes tuvieron cultivos que alcanzaron el punto de corte de significación en el cultivo del LBA.

#### 4.2.5 Hemocultivos



Los hemocultivos tienen baja sensibilidad y baja especificidad para el diagnóstico de la NAVM. Son positivos sólo en 10-30% de los casos y, por el contrario, la bacteriemia no tiene un origen pulmonar en aproximadamente la mitad de los pacientes con hemocultivos positivos (77, 181-183). Los microorganismos causantes de NAVM que con más frecuencia se asocian a bacteriemia son el *S. aureus* y la *P. aeruginosa* (48, 184). No obstante, el tipo de microorganismo que crece en sangre con frecuencia orienta el diagnóstico del paciente crítico a otras fuentes de infección distintas del TRI (185).

Para algunos autores la presencia de bacteriemia se relaciona con una mayor mortalidad (42, 48, 182) y estancia hospitalaria (181). Otros autores (77) relacionan la mortalidad más con la gravedad de la enfermedad y el tratamiento inadecuado que con la presencia de bacteriemia en si misma.

#### 4.2.6 Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar no es una muestra de rutina para el diagnóstico de la NAVM por sus riesgos obvios. Ha sido utilizada, fundamentalmente en estudios post-mortem, para validar otras técnicas y para conocer aspectos de la fisiopatología de este cuadro (124, 144, 163, 186). Dichos estudios han permitido concluir que la NAVM tiene un origen broncogénico; que es un proceso multifocal; que los métodos ciegos, usando catéteres telescopados o lavados son tan seguros como los métodos guiados por broncoscopio, y que el tratamiento antimicrobiano previo modifica la precisión diagnóstica de los cultivos cuantitativos obtenidos por cualquier método. Probablemente el método diagnóstico de referencia de la NAVM sea la combinación de la histología y de los cultivos cuantitativos del tejido pulmonar, lo que resulta imposible en la práctica clínica. El LBA es la técnica que mejor refleja la histología (citología) y la bacteriología del pulmón (186).

#### 4.2.7 Transporte al laboratorio

Las muestras deben ser idealmente transportadas al laboratorio de microbiología en menos de 30 minutos para asegurar que se les presta la atención inmediata necesaria y evitar el sobrecrecimiento bacteriano (187). Existen pocos estudios que hayan esclarecido las consecuencias microbiológicas de la refrigeración de las muestras y de su procesamiento horas o días después de la recepción (188). En un estudio reciente los autores evaluaban el impacto de la refrigeración del LBA durante 24 horas antes de su procesamiento (189). A las 24 horas, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron del 77%, 100%, 100% y 93% si se comparaban con los resultados del cultivo procesado inmediatamente sin refrigerar. Es decir, la demora puede suponer una disminución de la sensibilidad de la técnica de más del 20%, lo que es claramente inaceptable. Además, el retraso en la información tiene consecuencias clínicas catastróficas en estos pacientes.

Rello y colaboradores sugieren que el transporte de los cepillos telescopados en medio de tioglicolato puede asociarse a un mayor rendimiento de la técnica de Gram en una serie limitada de casos, pero no contribuye significativamente al aislamiento de anaerobios (190).

#### 4.2.8 Información rápida con la técnica de Gram

Persiste la controversia sobre el valor de la técnica de Gram en la anticipación del diagnóstico microbiológico de la NAVM. Las razones de esta controversia pueden residir en la diferente metodología aplicada en los diferentes estudios que lo valoran. Hay diferencias en el tipo de muestra evaluada, el tratamiento que se da a la muestra en el laboratorio antes de realizar el Gram, el estándar de oro utilizado y la interpretación del impacto que dicha información tiene en el tratamiento. La literatura médica está cargada de datos variables en cuanto a la sensibilidad y especificidad de la técnica de Gram en el manejo del enfermo con NAVM (tabla 5).

**Tabla 5. Algunos datos sobre la sensibilidad y especificidad de la técnica de Gram, aplicada a distintas muestras, en la predicción de NAVM**

		<b>Aspirado endotraqueal</b>	
<b>Ref. Nº</b>	<b>Primer autor</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
(191)	Marquette	50%	75
(192)	Blot	91%	64%
		<b>Aspiración broncoscópica</b>	
(193)	Papazian	62%	73%
(192)	Blot	70%	96%
		<b>Brocha telescópica</b>	
(194)	Marquette	47%	88%
(192)	Blot	67%	95%
		<b>Lavado broncoalveolar</b>	
(144)	Marquette	47%	87%
(193)	Papazian	54%	100%
(195)	Meduri	54%	87%

Blot y colaboradores (192) estudian el valor del Gram en pacientes con sospecha de NAVM, aplicado a secreciones respiratorias tomadas tanto por AE como con catéter telescópico. En relación a los AE encuentran una alta sensibilidad para el diagnóstico de NAVM probada microbiológicamente (91%) y un alto valor predictivo negativo (VPN) de la prueba (94%) en pacientes sin cambios recientes en el tratamiento antibiótico. En el caso de las muestras obtenidas por medio de catéteres telescópicos, la técnica de Gram tiene una especificidad elevada (95%) pero una sensibilidad menor (67%). Los autores afirman que una tinción de Gram negativa en una muestra tomada por AE

tienen un gran VPN para el diagnóstico de NAVM y permite no iniciar tratamiento antibiótico. Si la tinción de Gram es positiva en la muestra de catéter telescopado, la NAVM es altamente probable y debe iniciarse el tratamiento sin dilación. En pacientes con AE positivo y catéter telescopado negativo la actitud a tomar es dudosa, pero probablemente debe inclinarse por iniciar tratamiento antimicrobiano con la oportuna corrección en base a los resultados de los cultivos.

Otros autores (196) han evaluado la utilidad de la tinción de Gram junto con la determinación del adenosín trifosfato bacteriano en muestras de LBA en pacientes con sospecha de NAVM, obteniendo unos valores de S=95,3%; E=54,9%; VPP=37,9%; VPN=97,6% y precisión=63,9%, con resultados comparables a los de Blot y col. mencionados con anterioridad.

Un estudio reciente de un grupo canadiense demuestra que la tinción de Gram realizada ante una sospecha clínica de NAVM tiene un papel limitado en la elección de la terapia empírica inicial en pacientes con sospecha de NAVM de acuerdo con el resultado final de los cultivos (197). Sugieren, que la única excepción posible, sería para bacterias Gram positivas, ya que, la ausencia de éstas en la tinción de Gram de un AE excluiría el crecimiento de un Gram positivo en el cultivo en el 93% de los casos (VPN).

#### 4.2.9 Cultivos rápidos anticipativos

El procesamiento tradicional en el laboratorio de microbiología de una muestra de secreciones para el aislamiento bacteriano suele tardar entre 3 y 4 días en proporcionar resultados definitivos al clínico. Tras la siembra y la incubación de 24-48 horas es preciso proceder al recuento bacteriano y al aislamiento de las cepas en cultivo puro. Tras ello, se hace la identificación y la determinación de la sensibilidad frente a antimicrobianos, lo que retrasa al menos otras 24 horas. A lo anterior hay que sumar los retrasos en la transmisión de la información, en su elaboración por los clínicos y en tomar

decisiones terapéuticas. Esa información tardía, al menos en otros campos como el de los hemocultivos, influye claramente en la mejor prescripción de fármacos, el mejor consumo de los mismos y la reducción de costes pero no ha sido posible demostrar que impacte en una menor estancia hospitalaria o en una disminución de la mortalidad (198).

Los procedimientos de antibiograma necesitan un inóculo estandarizado y se realizan habitualmente partiendo de bacterias ya aisladas en cultivo puro. Se conoce, sin embargo, que los antibiogramas realizados directamente sobre muestras clínicas, sin esperar al aislamiento bacteriano, pueden proporcionar una información preliminar que normalmente guarda un buen correlato con los procedimientos estándar. Un procedimiento que no se influye por el inóculo es el llamado E-test, consistente en una tira impregnada en una concentración progresiva de un antibiótico que permite determinar, tras su difusión en agar, una “concentración mínima inhibitoria” (CMI) para la bacteria frente al fármaco estudiado. En un trabajo reciente realizado en nuestro hospital se observó una muy buena correlación entre el E-test y el resultado final del antibiograma (199). La información del E-test se obtuvo tras una media de tiempo de 1,4 días y la del antibiograma convencional transcurridos 4 días. Los pacientes que fueron manejados de acuerdo con los resultados del E-test presentaron menos días de fiebre, recibieron menos días de antibióticos para resolver el episodio de NAVM, tuvieron un menor consumo de antibióticos medido por las dosis diarias definidas (DDDs), presentaron menos episodios de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD), tuvieron un menor coste en antibióticos y requirieron menos días de VM.

#### 4.2.10 Cultivos convencionales

Los cultivos convencionales, cuya lentitud ya he comentado, permiten la confirmación del cuadro y el proceso de corrección del tratamiento. El hecho de que las distintas muestras tengan dinteles distintos de recuentos bacterianos que se establecen como significativos (tabla 4) guarda relación

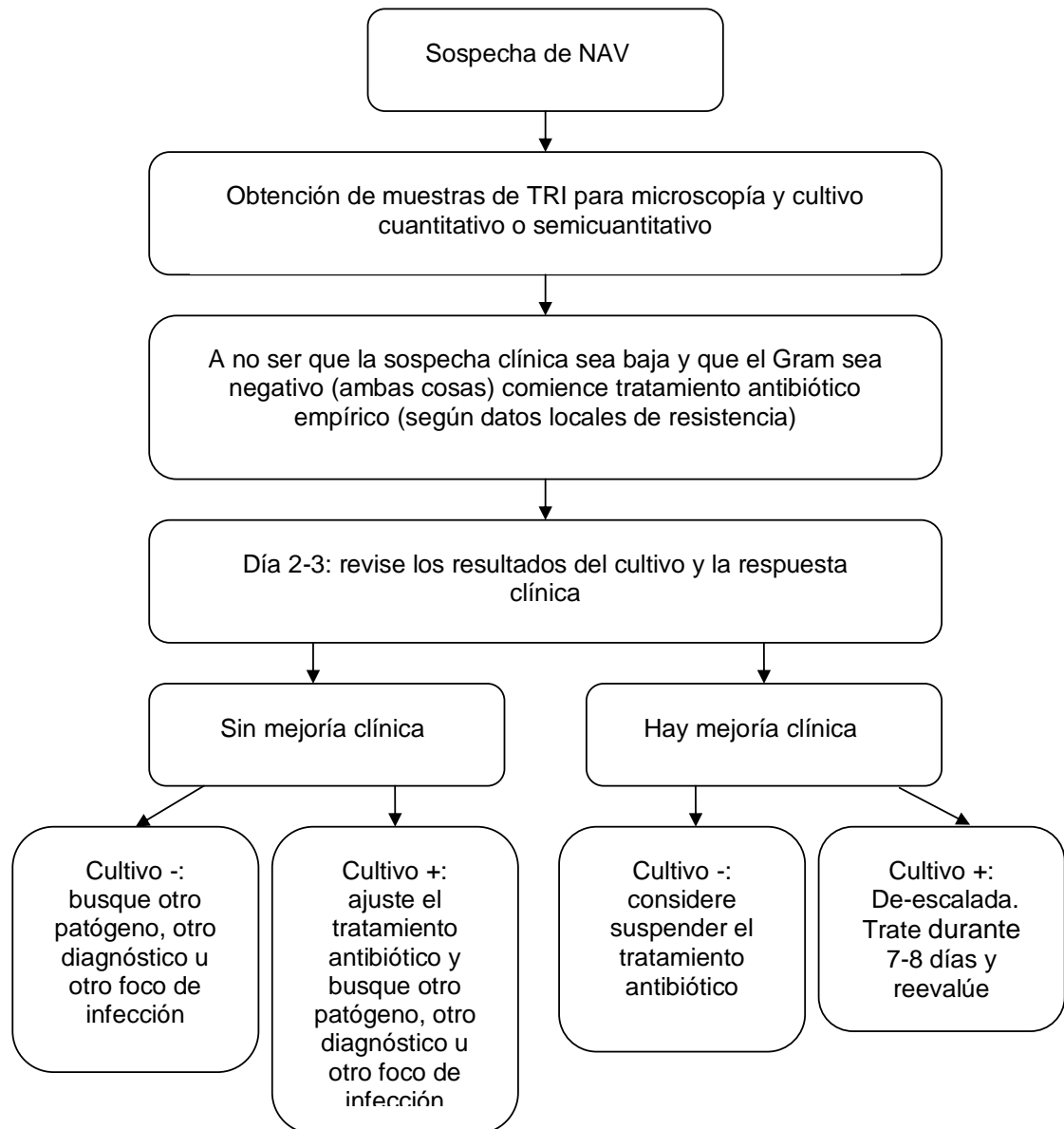
con el grado de dilución de las secreciones respiratorias con las que trabaja el microbiólogo. Ello no impide aceptar que esas diferentes cifras pueden constituir un elemento de confusión y que sería necesario acordar un procedimiento estándar, referido a las cantidades en las secreciones no diluidas, que permitiera una cifra común de aceptación general.

Es evidente que a cifras menores obtenemos una mejor sensibilidad a expensas de perder especificidad (138) y que elevando las cifras nos encontramos con el problema contrario.

Es importante insistir en que si bien un cultivo positivo con la identificación y sensibilidad bacteriana suele tardar en estar disponible entre 48 y 72 horas, la negatividad es una información igualmente útil para el clínico y sobre la que se puede tener información fidedigna tras 18-24 horas de incubación.

En una publicación reciente Kollef y col. han estudiado esta cuestión (200). En una muestra de 101 pacientes con sospecha de NAVM en los que el LBA resultó negativo, los autores suspendieron el tratamiento antibiótico a los 3 días, siempre y cuando el paciente estuviera clínicamente estable o mejorando. No observaron un aumento de la mortalidad en este subgrupo, lo que sugiere que la negatividad de los cultivos también puede ser una información clínica muy útil.

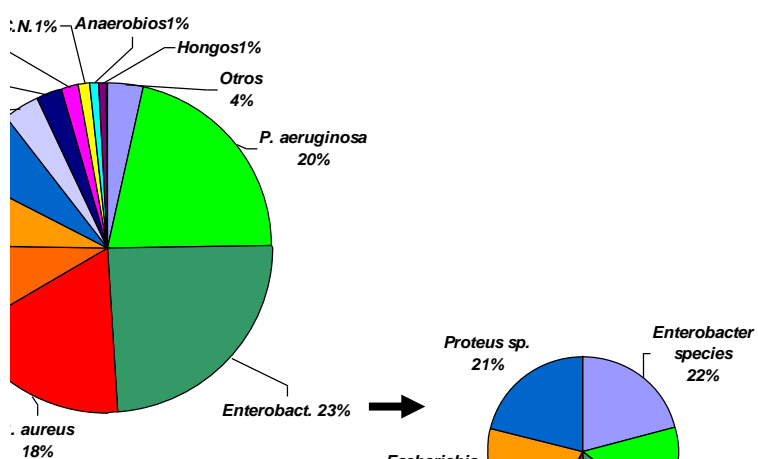
De acuerdo con las últimas recomendaciones publicadas, el diagnóstico de la NAVM podría resumirse como se indica en la figura 1.

**Figura 1. Algoritmo para el manejo (diagnóstico y tratamiento) de la NAVM.**

## 5 ETIOLOGÍA

Los agentes causantes de la NAVM pueden diferir de acuerdo con la población de pacientes que se estudia, la duración de la estancia en el hospital y unidad de cuidados críticos, y los métodos diagnósticos utilizados. En un artículo de revisión de J. Chastre y J.Y. Fagon se sintetiza la etiología reportada en 24 estudios (81) y aparece reflejada en la siguiente figura.

Figura 2. Etiología NAVM



Los patógenos más comunes son los bacilos aerobios gramnegativos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Acinetobacter* especies. Infecciones debidas a grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, en especial meticilín resistentes (SAMR) han ido tomando protagonismo (2, 201). En el estudio EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) *S. aureus* fue el primer causante de NAVM (31,7%), seguido muy de cerca por *Pseudomonas aeruginosa* (29,8%) (3). En el ENVIN-UCI *S. aureus* y *P. aeruginosa* son los microorganismos más



frecuentemente implicados en la etiología de NAVM, con un discreto protagonismo del primero (17).

Enfermedades subyacentes pueden predisponer a los pacientes a la infección por microorganismos específicos. Por ejemplo, los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de una infección por *Haemophilus influenzae*; la fibrosis quística aumenta el riesgo de infección por *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Por otra parte los pacientes con politraumatismo y neuroquirúrgicos tienen mayor riesgo de contraer una infección por *S. aureus* (39, 202, 203).

En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 129 episodios de neumonía documentada por medio de muestras obtenidas por catéter telescópico protegido, Rello y col. (49) compararon la distribución de los microorganismos responsables de la infección en función de si los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo antes del comienzo de la neumonía o no. El hallazgo más notable fue que la tasa de neumonías por cocos grampositivos o por *H. influenzae* fue más baja en los pacientes que habían recibido antibióticos con anterioridad, mientras que la tasa de neumonías causadas por *P. aeruginosa* fue estadísticamente más elevada ( $P < 0,01$ ). Un análisis de regresión logística identificó sólo el uso previo de antibióticos ( $RR = 9,2$ ), como predictor de riesgo independiente para muerte originada por la neumonía. Sin embargo, el uso previo de antibióticos desapareció por completo como un factor de riesgo significativo cuando se incluyó el agente etiológico en la ecuación de regresión. Estas observaciones son compatibles con las de otros trabajos de infección nosocomial debida a patógenos multirresistentes (11, 204, 205) y avalan con firmeza que el uso previo de antibióticos es un factor clave en la selección para estos microorganismos.

Sobre la base de los resultados de un estudio prospectivo (206) en el que se documentaron los microorganismos responsables de la infección en 135 episodios consecutivos de NAVM por medio del uso de muestras

broncoscópicas, la distribución de los patógenos infecciosos estuvo muy influida por dos factores: duración de la VM antes del comienzo de la neumonía y tratamiento antimicrobiano previo. Si bien las neumonías de comienzo temprano (< 7 días de VM) en los pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico fueron causadas sobre todo por Enterobacterias sensibles, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* sensible a meticilina y *Streptococcus pneumoniae*, las neumonías de comienzo temprano en quienes habían recibido antibióticos o las de comienzo tardío en los que no lo habían recibido durante el periodo de 15 días previo al comienzo de la infección fueron causadas en general por bacilos gramnegativos no fermentadores, además de *Streptococcus*, especies de *Haemophilus*, *S. aureus* sensible a la meticilina y Enterobacterias. Por otra parte, las neumonías de inicio tardío en pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico recientemente fueron provocadas en general por patógenos multirresistentes como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y SAMR.

Aunque el riesgo de NAVM por *Pseudomonas aeruginosa* y SAMR está consistentemente asociado con la duración de la hospitalización, es importante significar que más del 40% de las NAVM de comienzo precoz pueden estar originadas por SAMR o por *Pseudomonas* y que esta cifra se eleva a más del 60% de las NAVM de comienzo tardío (207, 208).

La mayoría de los estudios realizados en cirugía cardiaca confirman una etiología similar a la descrita en UCIs generales (21, 29, 209).

Distintos autores han señalado tasas elevadas de infecciones polimicrobianas en el caso de la NAVM. En el último ENVIN-UCI publicado la tasa de NAVM polimicrobianas se mantiene en torno al 20% (17). En un estudio de 172 episodios de NAVM bacteriémica el 13% fueron causados por múltiples patógenos (210). Asimismo en el trabajo de Fagon en el que se usaron técnicas de catéter telescopado protegido para establecer los agentes causales en 52 casos consecutivos de NAVM, se encontró que el 40% de los

casos eran polimicrobianos (11). Esta tasa puede ser hasta de un 55% en pacientes con SDRA (211).

El crecimiento en los cultivos de microorganismos comensales de la orofaringe (*Streptococcus viridians*, *Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Neisseria* especies, y *Corynebacterium* especies) es difícil de interpretar, pero debido a su escasa virulencia existe una opinión generalizada de que no son causantes de NAVM, aunque si pueden producir infección en pacientes inmunodeprimidos e incluso en algunos pacientes con las defensas intactas (212).

Ciertos microorganismos como *Legionella*, anaerobios, hongos, virus e incluso *Pneumocystis jirovecii*, no se consideran comunes en el contexto de la neumonía adquirida durante la VM. Sin embargo, algunos de estos patógenos pueden ser más habituales de lo que se piensa y la infravaloración se debe a las dificultades involucradas con las técnicas diagnósticas utilizadas para identificar ciertos agentes etiológicos, incluidas bacterias anaerobias y virus (213, 214).

En un estudio en el que se investigó la incidencia de microorganismos anaerobios en 130 pacientes con un primer episodio de NAVM documentada con análisis bacteriológicos con el uso de precauciones especiales para mantener las condiciones anaerobias durante el traslado de la muestra obtenida mediante telescopado y los procedimientos microbiológicos Doré y col. (213) demostraron que este tipo de microorganismo estaba involucrado en el 23% de la cantidad total de episodios. En otros estudios sólo se aíslan anaerobios en un 3% de los episodios (11, 204).

La neumonía nosocomial ocasionada por hongos, tales como *Candida* y *Aspergillus fumigatus* puede ocurrir en pacientes trasplantados o inmunodeprimidos y en pacientes neutropénicos, pero es poco frecuente en

pacientes con las defensas intactas (215-217). El aislamiento de *Candida albicans* y otras especies de *Candida* en los AE es común, pero generalmente representa colonización de la vía aérea, y no neumonía en pacientes inmunocompetentes, y no va a requerir tratamiento con antifúngicos (215).

En un estudio realizado durante un periodo de 5 años, Papazian y col. (214) identificaron *Citomegalovirus* (CMV) como una causa posible de NAVM en 25 pacientes mediante el uso del examen histológico de tejido pulmonar obtenido por necropsia o biopsia de pulmón a cielo abierto como prueba diagnóstica. Estos autores sugirieron que CMV no debe excluirse en pacientes de UCIs como patógeno responsable de NAVM, incluso en los que no presentan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, una neoplasia hemática maligna o tratamiento inmunosupresor.

## 6 PREVENCIÓN

### 6.1 Medidas no farmacológicas

En general, las medidas no farmacológicas para la prevención de NAVM son más fácilmente aplicables que las farmacológicas y pueden realizarse con menos gastos. Además su objetivo principal es la prevención de la aspiración mientras que las medidas farmacológicas se dirigen a la prevención de la colonización con bacterias patógenas (218, 219)

#### 6.1.1 Evitar la intubación traqueal. Ventilación no invasiva

La intubación y la ventilación mecánica incrementan el riesgo de neumonía nosocomial entre 6 y 20 veces por lo que deberían evitarse siempre que fuera posible (54, 57, 80, 94). La reintubación también deberá evitarse, si es posible, ya que incrementa de forma exponencial el riesgo de NAVM (57).

La ventilación mecánica no invasiva puede ser una alternativa en muchos pacientes con insuficiencia respiratoria. Los efectos beneficiosos de esta ventilación no invasiva sobre el desarrollo de NAVM y la supervivencia han sido determinados en estudios randomizados realizados en pacientes con varias patologías entre las que se incluyen las exacerbaciones de la EPOC, la lesión pulmonar aguda con insuficiencia respiratoria, y en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria (220-224). Sin embargo, hay datos que sugieren que el uso de este tipo de ventilación para evitar la reintubación después de una extubación inicial puede no ser una buena estrategia, llegando incluso a aumentar la mortalidad (225). Un metaanálisis reciente, que incluye 12 trabajos (530 pacientes), demostró un efecto positivo de esta medida en la disminución de la frecuencia de NAVM (RR 0,29; IC 95% 0,19-0,45) y de mortalidad (RR 0,55; IC 95% 0,38-0,79), aunque este resultado era generado por los resultados de los trabajos hechos

en pacientes con EPOC (RR 0,42; IC 95% 0,25-0,69) más que los efectuados sobre una población mixta (RR 0,72; IC 95% 0,39-1,32) (226)

#### 6.1.2 Acortamiento del tiempo de ventilación mecánica (VM)

Varios estudios han demostrado una relación entre la duración de la VM y el desarrollo de NAVM (7, 87). Aunque no siempre es posible evitar la intubación endotraqueal, debe haber estrategias encaminadas a su retirada. Estas estrategias tendrán como objetivo minimizar los efectos de la sedación mediante su interrupción diaria, y por otro lado, acelerar el “destete” de la VM mediante el uso de protocolos (227-230).

#### 6.1.3 Niveles apropiados de personal en la UCI

Los niveles de enfermería y de cuidados respiratorios pueden influir sobre la estancia de los pacientes en la UCI, con una relación inversa entre la adecuación de estos niveles y la duración de la estancia y el subsiguiente desarrollo de NAVM (231).

Los programas educacionales sobre prevención de NAVM dirigidos a las personas que participan en el manejo de pacientes críticos pueden reducir la aparición de NAVM en más de un 50% (232).

#### 6.1.4 Neumotaponamiento

El mantenimiento de la presión interna del neumotaponamiento en un rango de 25 a 30 cm de H<sub>2</sub>O es una medida preventiva que reduce la aspiración de secreciones orofaríngeas. Sin embargo, Valencia y col., no demostraron una disminución en la incidencia de NAVM utilizando un dispositivo automático que mejoraba el control de la presión del neumotaponamiento (233). Más recientemente, la utilización de un aparato neumático que regulaba de forma continua la presión del neumotaponamiento

se asoció con una disminución significativa en la microaspiración pulmonar de contenido gástrico, menos episodios de NAVM y menor concentración bacteriana en los aspirados traqueales (234).

Incluso cuando la presión interna del neumotaponamiento está en rango, las secreciones orofaríngeas pueden sobrepasarlo y alcanzar el tracto respiratorio inferior, principalmente debido a que se crean pliegues a lo largo de su superficie. Estudios realizados a nivel experimental han demostrado un mejor sellado de la vía aérea cuando los neumotaponamientos son de poliuretano (235). Distintos estudios han demostrado una reducción en la incidencia de NAVM cuando se utilizan tubos endotraqueales con neumotaponamientos de este material (236-238).

#### 6.1.5 Aspiración subglótica

Las secreciones son frecuentes en la vía respiratoria alta de los pacientes intubados. Estas secreciones pueden acumularse entre las cuerdas vocales y el neumotaponamiento y migrar a la tráquea, colonizándola y favoreciendo el desarrollo de NAVM (239).

Un metaanálisis reciente de Muscedere y col. recoge los datos de 13 estudios que evalúan la aspiración (continua o intermitente) de secreciones subglóticas, incluyendo un total de 2442 pacientes (240). Aunque los estudios incluidos en el metaanálisis difieren en las características de la población y en los criterios diagnósticos empleados, el uso de la aspiración subglótica se asoció a una disminución significativa en la incidencia de NAVM (RR 0,55; IC 95% 0,46-0,66). Los efectos de esta intervención siguieron siendo significativos cuando se excluyó el estudio de Lorente y col., en el que se utilizó un TET de aspiración subglótica que añadía un neumotaponamiento de poliuretano (236). Además, la aspiración de secreciones subglóticas redujo de forma significativa la estancia en UCI, la duración de la VM y retrasó la

aparición de la NAVM. Un metaanálisis anterior, había demostrado que la aspiración de secreciones subglóticas sólo reducía la NAVM precoz (241).

Hay trabajos que evalúan el impacto de esta medida en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Un primer trabajo de Kollef y col., encontró que la aparición de la NAVM se retrasaba en el grupo de aspiración subglótica, pero que no había diferencias en la incidencia de NAVM, ni en la mortalidad hospitalaria, ni en la duración de la VM, ni en la estancia hospitalaria entre los dos grupos (242). Un trabajo de nuestro grupo, demostró que en los pacientes de alto riesgo (VM > 48 horas) la aspiración subglótica redujo la incidencia y densidad de incidencia de NAVM, la estancia en UCI y el consumo de antibióticos (243).

Un estudio realizado en un modelo animal mostró un daño difuso de la mucosa traqueal secundario a la aspiración subglótica (244). Sólo 3 de los 13 estudios incluidos en el metaanálisis mencionado anteriormente aportaron datos sobre seguridad, sin encontrar diferencias entre los grupos.

#### 6.1.6 Intubación oral (no nasal)

La intubación nasal ha sido identificada como un factor que promueve tanto la aparición de sinusitis como la de NAVM (74, 245). La obstrucción nasal con un TET o una sonda nasogástrica impide la salida de las secreciones desde los senos paranasales lo que favorecerá el desarrollo de sinusitis. La aspiración de estas secreciones infectadas desde los senos a la vía respiratoria inferior puede sobrepasar los mecanismos de defensa del huésped y llegar a producir NAVM (246). Siempre que sea posible se debe utilizar la vía orofaríngea tanto para la intubación traqueal como para la gástrica (247).

#### 6.1.7 Evitar cambios y manipulaciones innecesarias del circuito del ventilador.



Estudios observacionales y randomizados han demostrado que los cambios rutinarios en los circuitos del respirador no aportan ninguna ventaja en la prevención de NAVM (248-252). Las estrategias de cambio cada 2 días , cada 7 días o no cambio de circuitos han sido recientemente comparadas en un metaanálisis que incluyó varios trabajos controlados, randomizados, pero también estudios secuenciales en que se cambiaba de una práctica a otra (253). Este metaanálisis consideró la comparación de 2 o 3 días de cambios de circuitos *versus* cambios cada 7 días, y se pudo concluir en base a estudios secuenciales, que el cambio más frecuente estaba asociado a un mayor riesgo de desarrollar neumonía (RR 1,9; IC 95% 1,1-3,4). En el segundo análisis del estudio se comparó el no realizar cambio rutinario de circuitos *versus* un cambio periódico de ellos, incluyendo tres ensayos controlados. No se encontraron diferencias en el riesgo de desarrollar NAVM entre la estrategia con cambio cada dos o siete días *versus* el no cambio de los circuitos (RR 1,1; CI 95% 0,8-1,6). De esta manera, se observó una relación lineal entre el riesgo de desarrollar NAVM y los cambios cada vez más frecuentes del circuito.

#### 6.1.8 Retirada de las condensaciones del circuito. Uso de intercambiadores de calor y humedad.

La acumulación de condensados de agua contaminados dentro del circuito del respirador puede predisponer a la aparición de NAVM y servir de reservorio para la propagación de patógenos nosocomiales en la UCI (75). La acumulación de estos condensados puede reducirse con el uso de intercambiadores de calor y humedad, que además potencialmente reducirán el riesgo de NAVM (254). Esto puede explicar la incidencia más baja de NAVM de comienzo tardío observada en un estudio randomizado que compara la humidificación usando intercambiadores de calor y humedad con los humidificadores convencionales de agua caliente (255). Sin embargo, una revisión reciente de la Cochrane que incluye 33 estudios concluyó que, tanto la oclusión de la vía aérea como la incidencia de neumonía, complicaciones respiratorias y mortalidad, eran similares con los dos humidificadores (256). La

monitorización rutinaria de los circuitos del ventilador y la expeditiva retirada de los condensados acumulados son medidas importantes en la prevención de la aparición de NAVM (247).

#### 6.1.9 Posición semiincorporada del paciente

La aspiración de secreciones de la vía aérea superior es un evento común incluso en adultos sanos (257). Algunos trabajos han demostrado que la posición supina es un predictor de riesgo independiente para la aparición de NAVM (18). Mediante estudios que han empleado soluciones enterales marcadas con radioisótopos en pacientes sometidos a VM se ha demostrado que la aspiración de contenidos gástricos ocurre en un grado significativamente mayor cuando los pacientes están en posición supina comparados con la posición semiincorporada (113, 258). Un estudio randomizado demostró una disminución de tres veces en la incidencia de NAVM y una tendencia a la disminución de la mortalidad hospitalaria en pacientes con posición semiincorporada (mantenida en 45°) comparado con pacientes que se mantenían en supino (259). Un metaanálisis reciente ha demostrado una disminución en la incidencia de NAVM cuando se compara la posición semisentada en 45° con la posición supina (RR 0,47; IC 95% 0,27-0,82) (260). Sin embargo, algunos estudios han sugerido que los microorganismos implicados en la etiología de la NAVM podrían alcanzar el tracto respiratorio inferior favorecidos por la gravedad, por lo que posiciones diferentes a la recomendada (semiincorporada a 45°), podrían evitar el paso de los patógenos de las secreciones orofaríngeas al tracto respiratorio inferior. En un estudio animal, las ovejas con la tráquea posicionada sobre la horizontal presentaron una mayor dificultad para la salida de las secreciones y una mayor incidencia de NAVM, en comparación con las que se posicionaban con la tráquea por debajo de la horizontal (261). Otro estudio demostró que la posición horizontal en decúbito lateral era segura para los pacientes intubados y valorando la pepsina en las secreciones traqueales encontraron que esta

posición no se asociaba a mayores niveles de aspiración del contenido gástrico (262).

#### 6.1.10 Limitación del volumen intragástrico. Nutrición.

Los modelos de patogenia de neumonía nosocomial apuntan a que ésta se inicia por la colonización del estómago por microorganismos potencialmente patógenos, los que por reflujo gastroesofágico alcanzan la orofaringe y posteriormente la vía aérea por microaspiraciones que fluyen alrededor del TET. Se ha considerado a la nutrición enteral como un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM, debido principalmente a un incremento del riesgo para la aspiración del contenido gástrico (263). Sin embargo, su alternativa, la nutrición parenteral, está asociada con mayores riesgos de infección asociada a catéter, mayores costes, y pérdida de la arquitectura de las vellosidades intestinales lo cual puede facilitar la traslocación intestinal (95). Aunque algunos autores han aconsejado la introducción de nutrición enteral tan pronto como sea posible en los pacientes críticos, una estrategia de la introducción precoz de la nutrición enteral (primer día tras la intubación y comienzo de la VM), comparada con la administración más tardía (día 5 tras intubación), se asoció con un mayor riesgo de NAVM (264, 265). Dos metaanálisis recientes que evalúan el riesgo para la aparición de NAVM en pacientes randomizados para el uso de nutrición gástrica o postpilórica, no mostraron ventajas para esta última en relación a la incidencia de neumonía, mortalidad o estancia en UCI (266, 267).

#### 6.1.11 Prevención de la formación de la biopelícula

La biopelícula se produce como consecuencia del depósito progresivo de secreciones respiratorias en la luz de los tubos endotraqueales y puede favorecer la proliferación de microorganismos. El papel que puede jugar esta biopelícula en la patogénesis de la NAVM no está totalmente establecido (268). El recubrimiento de los TET con antimicrobianos o mediante metales

pesados como la plata podrían impedir la formación de esta biopelícula (269). En un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 1509 pacientes que fueron randomizados a ser intubados con un TET convencional frente a un TET recubierto de plata (270), Kollef y col. demostraron que el uso del tubo recubierto de plata reducía la incidencia de NAVM (4,8 vs. 7,5%;  $P=0,03$ ). En el análisis multivariante, el tubo recubierto de plata mostró un efecto protector frente a la aparición de NAVM (RR 0,52; IC 95% 0,33-0,82) y un retraso en el comienzo de la misma. Aunque este tubo es mucho más caro, un trabajo posterior de este mismo grupo demostró que la implantación de la medida era coste-efectiva (271).

El “Mucus Shaver”, un dispositivo que permite la retirada mecánica de la biopelícula ha demostrado eficacia y seguridad en estudios animales (272, 273). Un estudio clínico reciente, randomizó 24 pacientes a recibir o una succión convencional o una succión convencional seguida por una maniobra realizada por este dispositivo (274). En el momento de la extubación, al analizar los TET se encontró que sólo el 8% de los tubos del grupo de tratamiento estaban internamente colonizados frente a un 83% del grupo control ( $p<0,001$ ). Además, no se encontraron efectos adversos asociados al uso de este dispositivo.

#### 6.1.12 Higiene de manos. Desinfección

Patógenos implicados en la etiología de la NAVM, tales como bacilos Gram-negativos y *S. aureus*, son ubicuos en las UCIs. La transmisión de estos microorganismos a los pacientes frecuentemente ocurre por medio de las manos del personal sanitario que pueden estar contaminadas o colonizadas por estos microorganismos. Procedimientos tales como las succiones traqueales y la manipulación de los circuitos del respirador o de los tubos endotraqueales incrementarán las posibilidades de contaminación cruzada con estos patógenos. El riesgo de contaminación cruzada puede reducirse usando

técnicas asépticas. El uso de soluciones con alcohol permite una desinfección más eficiente de las manos (275, 276).

## **6.2 Medidas farmacológicas**

### **6.2.1 Profilaxis de la úlcera de estrés**

Distintas situaciones que se dan en el paciente crítico pueden jugar un papel en la patogenia de la úlcera de estrés, incluyendo la secreción gástrica de ácido, la isquemia mucosa (como resultado de la hipoperfusión esplácnica), y el reflujo del contenido intestinal alto hacia el estómago. Además, la VM por sí misma, sobre todo cuando se utilizan altos niveles de PEEP, puede tener efectos deletéreos sobre la perfusión esplácnica (277).

La decisión para el uso de profilaxis para hemorragia digestiva alta y qué tipo de fármaco utilizar, ha sido un tema controvertido desde hace años y así lo demuestran los múltiples estudios publicados al respecto así como los metaanálisis recientes. El riesgo de NAVM se incrementa por la disminución de la acidez gástrica, que resultará en una mayor colonización gástrica por bacterias patógenas (278). Adicionalmente, los volúmenes intragástricos pueden incrementarse con la administración de antiácidos lo que promueve la aspiración y el desarrollo de NAVM. Se ha recomendado la administración de sucralfato como una alternativa ya que no disminuye la acidez gástrica y no incrementa el volumen intragástrico, pero es menos activo en la profilaxis de la úlcera de estrés (279-281). En las últimas recomendaciones de las diferentes sociedades, en caso de ser necesaria la profilaxis de úlcera de estrés, la elección del fármaco no estará marcada por su influencia sobre la aparición de NAVM (95, 282-284). Pero hay estudios recientes que hacen plantearse este aspecto. Un metaanálisis reciente que compara sucralfato con anti  $H_2$  en la prevención de la úlcera de estrés en pacientes en VM, no demuestra diferencias en el sangrado pero si una mayor colonización gástrica y tasa de NAVM en los tratados con anti  $H_2$  (285). Otro metaanálisis en el que se

comparan anti H<sub>2</sub> e inhibidores de protones, no ha encontrado evidencias de que estos últimos disminuyan sangrado, NAVM o mortalidad en pacientes ingresados en UCI (286). Los resultados de otro metaanálisis reciente sugieren que la nutrición enteral proporciona una adecuada protección contra la úlcera de estrés y que el añadir un anti H<sub>2</sub> no reduce el riesgo de sangrado y además, incrementa el riesgo de neumonía y de muerte (287).

#### 6.2.2 Descontaminación del tracto digestivo.

La descontaminación selectiva del tracto digestivo (DSD) es una medida de prevención de la infección que fue introducida para los pacientes ingresados en UCI en 1983 por Stoutenbeek y col (288). Combina el uso de antibióticos no absorbibles (generalmente tobramicina, colistina y anfotericina B) aplicados en la orofaringe, estómago e intestinos con un ciclo corto (generalmente 4 días) de antibióticos sistémicos con una cefalosporina de segunda generación (generalmente cefotaxima). El objetivo de los antibióticos tópicos sería el de prevenir la colonización por microorganismos potencialmente patógenos, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterias. El ciclo corto de antibiótico sistémico serviría como terapia anticipada de las infecciones por flora comensal del tracto respiratorio como por ejemplo *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, los cuales están presentes en el momento del ingreso en UCI (289). Sin embargo, la principal limitación del uso rutinario de estos agentes ha sido la posibilidad de aparición de resistencias bacterianas.

Las conclusiones de los dos metaanálisis más importantes, que incluían diferentes regímenes de DSD, mostraron una reducción de aproximadamente el 65% en la incidencia de NAVM y entre el 15 y el 20% en la mortalidad (290, 291).

Un estudio multicéntrico reciente en el que participaron 13 UCIs, aleatorizó 5939 pacientes a un grupo control, o a un grupo que recibía

descontaminación orofaríngea o a un grupo que recibía DSD completa, encontrando una reducción significativa en la mortalidad a 28 días tanto en el grupo de la descontaminación digestiva (13%), como en el de la orofaríngea (11%) (292). Sorprendentemente, los autores no aportan datos sobre el efecto que esta medida tuvo sobre la incidencia de la NAVM. En un análisis posterior, los autores demostraron, que tanto la descontaminación orofaríngea como la total reducían significativamente la colonización de la vía aérea por microorganismos multirresistentes (293).

Una de las principales preocupaciones sobre esta medida es su potencial riesgo de desarrollar resistencias a antibióticos. El mismo grupo anterior, analizó este efecto en los hospitales incluidos en su estudio, siguiendo a todos los pacientes que ingresaban en las UCIs, no sólo los participantes del estudio anterior, mostrando un incremento gradual en la prevalencia de microorganismos multirresistentes en la vía aérea, que se magnificaba después de discontinuar la medida sobre todo en lo que se refiere a la resistencia a la ceftazidima (294). Estos hallazgos están en concordancia con los resultados obtenidos por el mismo grupo en un estudio anterior, en el que encontraron un mayor riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales después del alta de la UCI en los pacientes que habían recibido DSD (295).

Los efectos de la descontaminación orofaríngea sobre la incidencia de NAVM, mediante la administración de antisépticos o antibióticos tópicos, ha sido valorada en diferentes estudios. Un metaanálisis reciente que recoge los resultados de 14 estudios aleatorizados, ha valorado la eficacia de la clorhexidina (12 estudios) o de la povidona iodada (2 estudios), demostrando un efecto beneficioso de los cuidados orofaríngeos usando clorhexidina cuando se comparaba con la higiene habitual (RR 0,72; IC 95% 0,55-0,94) (296).

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en unas cantidades determinadas pueden reducir la incidencia de NAVM a

través de diferentes efectos que producen a nivel local y sistémico minimizando la colonización por especies más virulentas o optimizando las defensas del huésped. Estos efectos incluyen la reducción del sobrecrecimiento de microorganismos potencialmente patógenos, la mejoría en la función de barrera de la mucosa intestinal que reduce la traslocación bacteriana y un efecto sobre la función inmune (297). Un trabajo reciente que aleatorizó a 146 pacientes en VM a recibir cuidados convencionales o administración enteral de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*) (298), encontró que la incidencia de NAVM disminuyó de forma significativa (40% vs. 19%,  $P=0,007$ ). También se encontró una disminución en las infecciones debidas a *Clostridium difficile* (18,6% vs. 5,8%;  $P=0,02$ ). Aunque en este estudio no se encontraron efectos adversos asociados a la administración del probiótico, son necesarias más valoraciones de su seguridad antes de difundir su uso, sobre todo después de los hallazgos de un estudio en el que los pacientes con pancreatitis grave que recibían probióticos presentaron una mayor mortalidad que el grupo control (15,7 vs. 6,3%;  $P=0,01$ ), aunque probablemente se debiera a una incidencia mayor de isquemia mesentérica (299).

### 6.2.3 Administración profiláctica de antibióticos

Un estudio reciente demostró que el uso prolongado de antibióticos de forma profiláctica se asociaba con un retraso en el comienzo de la NAVM, un incremento en la incidencia de NAVM causada por bacterias Gram negativas resistentes a antibióticos, y un incremento en la incidencia global de infecciones nosocomiales (300). Sin embargo, los antibióticos parenterales administrados de forma profiláctica pueden tener un papel en la prevención de NAVM entre ciertas poblaciones de alto riesgo incluyendo pacientes con traumatismo craneoencefálico o coma (301), pero administrados durante periodos cortos de tiempo (< 48 h).

### 6.2.4 Rotaciones periódicas de antibióticos



El usar predominantemente una única clase de antibióticos para el tratamiento de infecciones por Gram-negativos se ha asociado con la aparición de NAVM por microorganismos multirresistentes (302). Una estrategia diseñada específicamente para minimizar la aparición de resistencias antimicrobianas, garantizando una cobertura empírica adecuada es la práctica de cambios programados en la clase de antibióticos (303, 304). Sin embargo, en uno de estos estudios se señaló la posibilidad de que la disminución en la incidencia de NAVM pudiera deberse a otros factores que no se midieron en el estudio (304). El uso de esta medida para la prevención de NAVM necesita una mayor evaluación (80).

#### 6.2.5 Pautas cortas de tratamiento antibiótico empírico

Acortar la duración de la terapia antibiótica empírica puede ser una medida valiosa para reducir las infecciones nosocomiales causadas por bacterias multirresistentes (121, 305, 306). Recientemente, se ha publicado un estudio randomizado en el que se comparaba una pauta de tratamiento adecuado de NAVM de 8 días frente a otra de 15 (307). A pesar de que la eficacia fue similar con ambas estrategias, entre los pacientes que desarrollaron infecciones recurrentes, el número de patógenos multirresistentes fue mayor en el grupo con más días de tratamiento. Estos datos sugieren que pautas de antibióticos empíricos más cortas para el tratamiento de la NAVM y otras infecciones son seguras y pueden disminuir la incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes (307, 308).

#### 6.2.6 Vacunas

Diversos programas de vacunación han demostrado ser medidas útiles para reducir la incidencia de neumonía causada por patógenos específicos como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y el virus de la gripe (309-311). Estos patógenos son causa de infección pulmonar y pueden predisponer a los pacientes al desarrollo de insuficiencia respiratoria y el

subsiguiente desarrollo de NAVM. Desafortunadamente, las vacunas contra los principales patógenos causantes de NAVM que han demostrado eficacia no están actualmente disponibles para el uso clínico (312).

#### 6.2.7 Evitar la transfusión de concentrados de hematíes

La transfusión ha sido asociada con infecciones nosocomiales graves entre las que se incluye la NAVM (313-315). Estos datos sugieren que la transfusión innecesaria de concentrados de hematíes debería ser evitada en pacientes hospitalizados con objeto de reducir el riesgo de infecciones nosocomiales.

#### 6.2.8 Aplicación de paquetes de medidas.

La implantación de medidas preventivas de NAVM agrupadas en paquetes es una estrategia que mejora la efectividad. Es lógico, que el uso combinado de las diferentes intervenciones mejore los resultados frente a la aplicación de medidas aisladas (316-318).

### 6.3 Barreras para el cumplimiento de las medidas preventivas

Aunque la prevención de las infecciones nosocomiales, incluida la NAVM, es un objetivo importante en todos los hospitales, existen barreras para la implantación de las medidas preventivas. Cook y col. (319) realizaron un estudio comparando UCIs francesas y canadienses en cuanto al cumplimiento de siete estrategias para el control de las secreciones y cuidados de los circuitos del ventilador para reducir la incidencia de NAVM y los costes. La adherencia a las recomendaciones para la prevención de NAVM fue estadísticamente más común entre las UCIs francesas (64% vs. 30%,  $p=0,002$ ), pero el cumplimiento fue bajo en los dos países. De forma similar, dos estudios europeos realizados entre médicos y enfermeras, encontraron

que el 37% de los médicos de las UCIs y el 22,3% de las enfermeras no siguieron las recomendaciones publicadas para la prevención de NAVM (320, 321). Las razones más comunes que se argumentaron para la no adherencia fueron la discrepancia con las recomendaciones, la falta de recursos, el miedo a los posibles efectos adversos, y los costes asociados con la implantación de medidas específicas.

Cook y col. también investigaron las razones para la no utilización de la posición semiincorporada en la prevención de NAVM (322). Las enfermeras consideraron que el principal determinante fue la orden médica, mientras que los médicos opinaron que la razón principal era la preferencia de la enfermería. Los participantes también identificaron como otras razones la contraindicación para dicha postura (inestabilidad hemodinámica), riesgo de ocasionar un daño (úlceras de decúbito), y disponibilidad de recursos (insuficientes camas que faciliten la postura).

## 7 TRATAMIENTO

### 7.1 Bases del tratamiento empírico

Las medidas encaminadas a mejorar la hemodinámica y la oxigenación de los pacientes con infección severa son cruciales (323). La lección más importante aprendida en la último años sobre el manejo de la NAVM es probablemente que el retraso en la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz incrementa la mortalidad (96, 97, 101, 324, 325), la estancia y los costes (326).

La principal razón que condiciona una terapia antibiótica inicial inadecuada es que el patógeno responsable de la infección sea resistente a esa terapia empírica (100, 101). Los microorganismos que presentan una mayor tasa de resistencia a antibióticos son la *Pseudomonas aeruginosa* y el SAMR, aunque en muchos hospitales también son comunes las resistencias de especies de *Acinetobacter* y de *Klebsiella* (327). Una vez tomada la decisión de tratar una NAVM, la selección de los antibióticos deberá basarse en el riesgo de patógenos multirresistentes como origen de la NAVM y en los antibiogramas locales (95, 328). Los principales factores de riesgo para patógenos multirresistentes son: a) cinco o más días de hospitalización previa o ventilación mecánica; b) exposición a antibióticos en los 90 días previos; c) alta incidencia de resistencia a antibióticos en una determinada unidad; y d) comorbilidades tales como uso de esteroides, traumatismo cráneo encefálico y enfermedad pulmonar (95, 206, 305, 328-332).

En pacientes sin los factores de riesgo anteriores se puede empezar el tratamiento con antibióticos de reducido espectro tales como ceftriaxona, una fluorquinolona, ampicilina/sulbactam o ertapenem. Si el paciente tiene alguno de los factores de riesgo, se deberá empezar una pauta con 2-3 antibióticos, incluyendo un agente beta-lactámico anti-*Pseudomonas* (cefepime o

ceftazidima, o piperacilina/tazobactam o imipenem o meropenem), más un segundo agente anti-*Pseudomonas* (aminoglucósido o una quinolona anti-*Pseudomonas* como ciprofloxacino o levofloxacino), más un agente de amplio espectro contra microorganismos Gram positivos (vancomicina o linezolid) (95) (ver tabla 6). El tratamiento debe empezar inmediatamente después de obtener las muestras adecuadas para el diagnóstico microbiológico.

## 7.2 Tratamiento basado en el conocimiento del microorganismo

Un punto clave en el tratamiento de la NAVM es la “desescalada” en la terapia cuando se dispone de la información microbiológica.

Los microorganismos que merecen más atención son: SAMR, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEA).

La vancomicina ha sido durante mucho tiempo, el agente de elección contra el **SAMR**, aunque tanto los trabajos patrocinados por la industria como los realizados en centros individuales han publicado tasas de fracasos terapéuticos del 40% o mayores, al menos cuando se usa una dosis estándar. Algunas evidencias sugieren que el fracaso de la vancomicina podría estar en relación con una dosis inadecuada (333, 334) y algunos autores argumentan que son necesarios niveles de al menos 15 mg/l (335). La adición de rifampicina, aminoglucósidos u otros fármacos consigue una cierta mejoría (336). El uso de perfusiones continuas de vancomicina no ha mostrado unas claras ventajas cuando se compara con dos dosis diarias (337). Sin embargo, hay algún trabajo que ha demostrado una mejoría en la supervivencia cuando se utilizan perfusiones continuas (338).

Se han estudiado nuevos agentes contra el SAMR. Entre ellos, la quinupristina-dalfopristina ha generado peores resultados que la vancomicina

(334). El linezolid, un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos, es activo contra el SAMR y consigue una mejor penetración tisular que la vancomicina pero es más bacteriostático que bactericida (339, 340). Un análisis combinado de los resultados de dos trabajos randomizados comparando linezolid con vancomicina para el tratamiento de la neumonía nosocomial (en combinación cada uno de ellos con aztreonam para cubrir Gram negativos) sugirió una ventaja terapéutica del linezolid (341). En un análisis del subgrupo de pacientes con NAVM por SAMR, linezolid se asoció con una significativa mayor probabilidad de erradicación bacteriana, curación clínica y supervivencia hospitalaria (342). A pesar de unos mayores costes, a la terapia con linezolid para la NAVM por SAMR le fue atribuida un beneficio en la mortalidad absoluta del 22%, lo que se traduce en que es necesario tratar a 5 pacientes para salvar una vida (342). Dos metaanálisis recientes, que comparan el linezolid con glicopéptidos (principalmente vancomicina) no han demostrado superioridad clínica del linezolid para el tratamiento de la neumonía nosocomial (343, 344). Además, uno de ellos, mostró que el linezolid incrementaba en 2 veces el riesgo de trombocitopenia y de eventos gastrointestinales (343). Un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado muy reciente, que compara linezolid con vancomicina para el tratamiento de la neumonía nosocomial por SAMR, ha encontrado una mayor eficacia clínica en el grupo del linezolid, sin diferencias en mortalidad y en efectos adversos, excepto la nefrotoxicidad que fue mayor en el grupo de la vancomicina (345).

La *P. aeruginosa* tiene la capacidad de desarrollar con facilidad resistencias a todas las clases de antibióticos conocidos, y esta resistencia puede desarrollarse hasta en el 30-50% de los pacientes que reciben tratamiento con un único fármaco, pero no hay datos suficientes que demuestren que este problema pueda ser evitado por el uso de una combinación de fármacos (346, 347). Los datos iniciales a favor de esta práctica provienen de un trabajo de bacteriemias por *P. aeruginosa* (de las cuales muy pocas fueron debidas a neumonía) el cual mostró que los

pacientes que recibían una terapia combinada tenían más posibilidades de sobrevivir (348). Un estudio prospectivo en el que se añadía un aminoglucósido a un carbapenem no mostró una mejoría en los resultados o una diferencia en la tasa de desarrollo de resistencias durante la terapia, cuando se comparó con monoterapia con un carbapenem (347). Un metaanálisis reciente que evaluaba la adicción de un aminoglucósido a la monoterapia con un beta-lactámico (de los 7586 pacientes, 1200 tenían NAVM) no mostró beneficios en el tratamiento de pacientes con sepsis debida a *P. aeruginosa*, pero hubo una mayor tasa de nefrotoxicidad en el grupo de terapia combinada (349). Un estudio observacional reciente, realizado en 5 UCIs españolas, analizó 183 episodios de NAVM por *P. aeruginosa* (350). En 67 episodios se inició una terapia empírica con un solo fármaco siendo inapropiado en el 43% de los casos frente a un 9,5% cuando se utilizó terapia combinada. La mortalidad hospitalaria fue mayor cuando la terapia fue inapropiada (72,5% vs 23,1%). Una vez conocida la sensibilidad, el uso de monoterapia o terapia combinada como pauta definitiva no tuvo influencia sobre la mortalidad, estancia, tasa de recurrencias o mortalidad. Las variables que de forma independiente se asociaron a mortalidad en el análisis multivariante fueron la edad, la insuficiencia cardíaca crónica y la terapia empírica inadecuada (RR 1,85; IC 95% 1,1-3,1). La combinación beta-lactámico más aminoglucósido fue similar a la de beta-lactámico + quinolona en términos de mortalidad.

Si una quinolona es utilizada en la terapia combinada frente a *P. aeruginosa*, podrían utilizarse tanto el ciprofloxacino como el levofloxacino sobre la base de su actividad en vitro, pero únicamente si los datos de susceptibilidad local han mostrado actividad de estos agentes. Esto sigue siendo un problema, debido a una significativa disminución de la sensibilidad de la *P. aeruginosa* a las quinolonas debido al amplio uso de estos agentes en el ámbito hospitalario (351, 352).

Dada la emergencia de *P. aeruginosa* multirresistentes, ha tomado relevancia el uso de colistina y su eficacia ha sido valorada en diferentes trabajos (353-355). Estudios realizados a nivel experimental han demostrado sinergia entre colistina más rifampicina y colistina más carbapenemes frente a *P. aeruginosa* (356, 357).

Algunos trabajos han sugerido cierto valor de la administración de antibióticos mediante aerosoles como un complemento a la terapia sistémica en pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* multirresistente (358).

El arsenal antibiótico para el tratamiento del ***Acinetobacter baumannii*** es limitado debido a su resistencia intrínseca a muchas clases de antibióticos. Los antibióticos más efectivos son los carbapenemes, sulbactam y polimixinas (323, 359). Aunque no se han realizado trabajos randomizados, una publicación de una serie de casos ha demostrado tasas equivalentes de curación clínica con ampicilina-sulbactam comparado con imipenem (360). La nefrotoxicidad asociada a las polimixinas limita su uso, pero hay trabajos que demuestran su eficacia con una toxicidad aceptable, y además estos agentes pueden utilizarse en aerosoles (358). Se ha documentado la eficacia y seguridad de la colistina en pacientes con NAVM por *Acinetobacter* resistente a carbapenemes (361). La colistina consiguió una curación clínica en el 57% de los pacientes, y ninguno tuvo un bloqueo neuromuscular prolongado como efecto secundario.

El distintivo de las **Enterobacterias productoras de BLEA** es su respuesta variable a las cefalosporinas, debiendo evitarse los agentes de tercera generación como monoterapia cuando se sospechan o aíslan estos microorganismos (362). En particular, una cefalosporina de tercera generación no debe utilizarse para *Enterobacter* spp. debido a la alta frecuencia de resistencias documentadas durante su uso (363). El uso de la cefalosporina de cuarta generación cefepime para esta infección es controvertido y la seguridad de usar cefepime en pacientes previamente expuestos a cefalosporinas de



tercera generación no está bien documentado (362, 364). Una buena elección es un carbapenem, el cual es generalmente activo frente a estos microorganismos (365).

Tabla 6. Tratamiento empírico inicial para NAVM en función de los potenciales patógenos (95)

Sin factores de riesgo conocidos para patógenos multirresistentes, comienzo precoz, y cualquier grado de severidad		
Patógeno potencial	ATB recomendado	Dosis
<i>S. pneumoniae</i>	ceftriaxona	2 g/d iv
<i>H. influenzae</i>	O	
SAMS	levofloxacino,	500 mg/d iv
Bacilos Gram-negativos	moxifloxacino o	400 mg/d
sensibles a ATB ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>S. marcescens</i> )	ciprofloxacino	400 mg/12h iv
	O	
	ampicilina/sulbactam	1.5–3 g/6h iv
	O	
	ertapenem	1g/d iv
Con factores de riesgo para patógenos multirresistentes, Comienzo tardío, y Cualquier grado de severidad		
Patógeno potencial	Combinación de ATB	Dosis
Patógenos de arriba y	Cefalosporina	
<i>P. aeruginosa</i>	antipseudomonas	
<i>K. pneumoniae</i> BLEA	(cefepime,	1–2 g/8–12h iv
<i>Acinetobacter</i> spp.	ceftazidima)	2 g/8h iv
	O	
	Carbapenem	
	antipseudomonas	
	(imipenem,	500 mg/6h o 1 g/8h iv
	meropenem)	1 g/8h
	O	
	piperacilina-tazobactam	4.5 g/6h
	MÁS	
	quinolona	
	antipseudomona	
	(ciprofloxacino,	400 mg/8h iv
	levofloxacino)	750 mg/d
	O	
	aminoglucosido	
	(amikacina,	20 mg/kg/d, dosis única
	gentamicina,	7 mg/kg/d, dosis única
	tobramicina)	7 mg/kg/d, dosis única
SAMR	linezolid	600 mg/12 h iv
	O	
	vancomicina	15 mg/kg/12 h iv

### **7.3 Dosificación adecuada**

Para conseguir un tratamiento adecuado es necesario no sólo elegir el antibiótico correcto, sino también la dosis óptima (339). Hay una tendencia generalizada a infradosificar la mayoría de los agentes. Por ejemplo, la vancomicina no debería administrarse de forma rutinaria a una dosis de 1 gramo cada 12 horas, sino que debería ser calculada en función del peso (mg/Kg). Ésta podría ser la razón del fracaso de algunos tratamientos.

Algunos antibióticos penetran bien y consiguen concentraciones altas en el pulmón mientras que otros no lo consiguen. Por ejemplo, la mayoría de los beta-lactámicos alcanzan en el pulmón concentraciones inferiores al 50% de las séricas, mientras que las quinolonas y el linezolid igualan o exceden sus concentraciones séricas en las secreciones bronquiales (339).

### **7.4 Tratamiento con antibióticos en aerosoles**

La instilación local o mediante aerosoles es una manera de aumentar la penetración de los antibióticos en el tracto respiratorio inferior. En el pasado, los agentes que más se estudiaron bajo esta vía de administración fueron los aminoglucósidos y la polimixina B (358, 366). En un trabajo se evaluó de forma prospectiva y randomizada el impacto de añadir tobramicina instilada localmente junto con la terapia intravenosa en el tratamiento de la NAVM (366). Aunque la adicción de tobramicina endotraqueal no mejoró los resultados clínicos cuando se comparó con placebo, la erradicación microbiológica fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron antibióticos mediante aerosoles.

Los antibióticos administrados mediante aerosoles pueden ser útiles también para tratar microorganismos que son resistentes a la terapia sistémica. Se ha publicado algún trabajo de pacientes con NAVM por *P.*

*aeruginosa* multirresistente que no respondía a la terapia con antibióticos sistémicos, que mejoraron tras la administración mediante aerosoles de colistina (358). Un problema asociado a la administración de antibióticos por esta vía fue un incremento en el riesgo de NAVM por microorganismos multirresistentes cuando se usaron como profilaxis, no como terapia (367). Son necesarios muchos más datos sobre la eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana inhalada en pacientes con NAVM antes de que tales terapias sean recomendadas para su uso clínico rutinario (368).

## 7.5 Duración del tratamiento

Aún no hay consenso sobre el tiempo que se deben mantener los antibióticos. En un trabajo prospectivo y randomizado, Chastre y col. (307) demostraron que un régimen de 8 días de antibióticos es comparable a otro de 15 en términos de mortalidad, sobreinfecciones y recaídas de NAVM. La pauta de 8 días de tratamiento fue descrita como segura, efectiva y menos propensa al crecimiento de microorganismos resistentes en pacientes que clínicamente están mejorando. En pacientes con NAVM por bacilos Gram-negativos no fermentadores, incluyendo *P. aeruginosa*, una pauta de 8 días de terapia antimicrobiana no tuvo peores resultados pero sí tuvo una mayor tasa de recurrencia de infección cuando se comparó con aquellos que recibían 15 días de tratamiento (40,6% vs. 25,4%). Esto no se encontró en pacientes con NAVM causada por SAMR, en los que la recurrencia de infección fue 14,3% y 19% para las pautas de 8 y 15 días de tratamiento, respectivamente. La mayoría de los autores creen, sin embargo, que la longitud del tratamiento debería ser adaptada de forma individual a cada paciente (331).

Algunos estudios han sugerido que en pacientes en los que se instaura tratamiento antibiótico ante una sospecha clínica de NAVM, pero en los que los resultados de los cultivos obtenidos mediante lavado broncoalveolar o mediante cepillado bronquial son negativos a los tres días y en los que se ha

obtenido una mejoría clínica, podrían retirarse con seguridad los antibióticos (104, 200)

Los patrones de resolución pueden ayudar a optimizar la duración de la terapia. Además, después de 48 horas sin fiebre y de resolución de la hipoxemia, el tratamiento antibiótico puede retirarse (323).

## **7.6 Valoración de las causas de fracaso del tratamiento**

El fracaso del tratamiento puede deberse a tres causas: a) tratamiento antibiótico inadecuado; b) que haya otro foco de infección; c) o causa no infecciosa de la enfermedad (369).

En un estudio diseñado para establecer las causas de no respuesta al tratamiento en pacientes con NAVM (370), de un total de 71 pacientes, 44 (62%) fueron considerados como no respondedores. En el 64% de éstos, al menos se identificó una causa de no respuesta: tratamiento inapropiado (23%), sobreinfección (14%), foco concomitante de infección (27%), y origen no infeccioso (16%). El grupo restante de pacientes no respondedores experimentó shock séptico, disfunción multiorgánica, o SDRA.

---

# **ALGUNAS DEFICIENCIAS EN LA LITERATURA**

## **ALGUNAS DEFICIENCIAS EN LA LITERATURA**

Existen datos adecuados sobre la infección que ocurre en unidades de cuidados intensivos en instituciones europeas. Dicha información, sin embargo, incluye a pacientes ingresados en dichas unidades por condiciones muy diferentes y con enfermedades y situaciones de base distintas, muchos de los cuales no han sido sometidos a cirugía.

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca presentan un riesgo elevado de infecciones nosocomiales. Las razones que justifican este mayor riesgo son la edad avanzada, las enfermedades de base asociadas, las técnicas quirúrgicas cada vez más agresivas, la necesidad de múltiples heridas quirúrgicas (esternotomía y las necesarias para la obtención de injertos autólogos), la utilización de dispositivos invasivos posquirúrgicos y el uso profiláctico o empírico de antibióticos en el periodo periquirúrgico. Además, la circulación extracorpórea por si misma se asocia a una serie de alteraciones fisiológicas que predisponen a complicaciones infecciosas. En un trabajo publicado por Welsby y col. (371) en el que se estudian las complicaciones tras cirugía cardíaca en 2564 pacientes, la infección fue la complicación más frecuente de las de origen no cardiológico.

Hay pocos trabajos en los que se hable de incidencias de infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca ya que en muchas ocasiones estos pacientes ingresan en unidades multidisciplinarias y se les engloban en las incidencias generales de infección nosocomial en pacientes críticos. Por otro lado, muchos de estos trabajos están hechos en EEUU donde el volumen de enfermos coronarios es mucho mayor que en Europa y esto podría modificar los resultados.

Los datos de incidencia obtenidos en los distintos estudios son muy variables. Esto podría ser debido a la realización de estudios en UCIs mixtas,

con pacientes muy heterogéneos, con diferentes factores de riesgo, así como a los distintos criterios diagnósticos empleados para definir la NAVM. Además son pocos los trabajos que informan sobre la incidencia de los distintos tipos de infección tras cirugía cardíaca y que proporción representa la infección del tracto respiratorio inferior sobre el total de las infecciones.

Debido a la alta mortalidad asociada a la NAVM, debería darse mucha más importancia a la prevención que al tratamiento. La adherencia a las recomendaciones para la prevención de la NAVM se estima que oscila entre el 20% y el 100% en UCIs generales (372), pero no existen datos sobre este seguimiento en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Varios estudios analizan los factores de riesgo asociados con el desarrollo de neumonía en pacientes ventilados. Sin embargo son pocos los estudios que realizan análisis multivariable, lo que limita mucho los resultados obtenidos. En cirugía cardíaca estos trabajos son escasos, con un número de pacientes limitado, y la mayoría de ellos están realizados en una población que es sometida a cirugía coronaria, con un porcentaje muy escaso de pacientes sometidos a otros procedimientos.



---

# OBJETIVOS

## **OBJETIVOS**

### **PRIMER OBJETIVO:**

Determinar la incidencia y tipo de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en Europa. Valorar la proporción que representa la infección del tracto respiratorio inferior con respecto al total de las infecciones, así como las prácticas más comunes con respecto al diagnóstico y el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (estudio ESGNI 007).

### **SEGUNDO OBJETIVO:**

Determinar la prevalencia de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en Europa y valorar el grado de adherencia a las recomendaciones para la prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (estudio ESGNI 008).

### **TERCER OBJETIVO:**

Valorar de forma prospectiva la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica y de otras infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en Europa.

Determinar la etiología y factores de riesgo para la aparición de neumonía en esta población.

Valorar la evolución de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca según presenten o no infección del tracto respiratorio inferior (estudio ESGNI 009).

---

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS**

Los estudios fueron un trabajo conjunto entre el Grupo de Estudio Europeo de Infecciones Nosocomiales (ESGNI) de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y el Grupo de Trabajo Europeo de Intensivistas Cardiorráquicos (EWCI). El Comité de Ética aprobó la realización de los estudios y no fue necesario el consentimiento de los pacientes que participaron ya que la confidencialidad estaba garantizada y no se iba a realizar ningún tipo de intervención sobre ellos. Además, la disminución de pacientes tendría impacto sobre los resultados.

### **1.1 Estudio ESGNI 007**

El estudio ESGNI 007 fue voluntario, ecológico y observacional. Se envió un cuestionario a los hospitales europeos con miembros en el EWCI y a todos los hospitales españoles con servicios de cirugía cardíaca. El primer bloque del cuestionario solicitaba información sobre el tipo de hospital: público o privado, docente o no docente, población a la que daba cobertura sanitaria, número de camas, y el número de ingresos hospitalarios mayores de 24 horas durante un año.

El segundo bloque del cuestionario recogía datos específicos sobre la unidad que se encargaba del manejo postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mayor en cada centro: UCI específica para cirugía cardíaca o mixta, número de camas disponibles, posibilidad de aislar a los pacientes con infecciones nosocomiales y número de médicos y enfermeras que trabajaban en esas unidades. También se recogieron el

número de pacientes intervenidos durante el año y tipos de procedimientos realizados. Se solicitó información sobre la existencia o no de directrices escritas para el manejo de infecciones en la UCI.

Los datos referentes a infecciones que se recogieron fueron: número total de pacientes con infección nosocomial adquirida durante su estancia en la UCI, tipos de esas infecciones, mortalidad global y mortalidad atribuible a la infección.

La última parte del cuestionario recogió datos referentes a la NAVM e incluyó: número de episodios durante el año, tipo de muestras obtenidas para el diagnóstico microbiológico, posibilidad de obtener información microbiológica inmediata basada en la tinción de Gram de las secreciones respiratorias, posibilidad de informes microbiológicos cuantitativos, tipo de colaboración por parte del departamento de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, tipo de tratamiento empírico realizado y si existían directrices escritas para el manejo de la NAVM.

## **1.2 Estudio ESGNI 008**

El ESGNI 008 fue un estudio voluntario de prevalencia realizado en un día determinado. Se envió un cuestionario que constaba de cuatro partes a los mismos hospitales que el estudio anterior.

El primer bloque del cuestionario solicitaba información sobre el tipo de

hospital: público o privado, docente o no docente, población a la que daba cobertura sanitaria, número de camas, y el número de ingresos hospitalarios mayores de 24 horas durante el año anterior.

El segundo bloque del cuestionario recogía datos específicos sobre la unidad que se encargaba del manejo postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mayor en cada centro: UCI específica para cirugía cardíaca o mixta, número de camas disponibles, posibilidad de aislar a los pacientes con infecciones nosocomiales y número de médicos y enfermeras que trabajaban en esas unidades. También se recogieron el número de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mayor durante el año anterior, y el número de camas ocupadas por pacientes de cirugía cardíaca el día del estudio.

La tercera parte del cuestionario recogía información sobre el número de pacientes con VM el día del estudio, número de pacientes colocados en posición semi-incorporada, medición de la presión del neumotaponamiento, tipo de humidificadores utilizados, uso de tubos endotraqueales con la posibilidad de aspiración subglótica, el control de la sobredistensión gástrica, la realización de oscilaciones y rotaciones posturales, el uso de la descontaminación selectiva digestiva, el tipo de profilaxis de úlcera de estrés utilizada, y el número de pacientes que recibían sedación continua.

La sección final recogía datos sobre el número total de pacientes con infección nosocomial ingresados el día del estudio, el tipo de infecciones que

presentaban y el número de pacientes que recibían tratamiento antimicrobiano el día del estudio.

### **1.3 Estudio ESGNI 009**

El ESGNI 009 fue un estudio prospectivo en el que se siguieron todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca durante un mes en los distintos centros participantes.

Se recogieron datos del tipo de hospital participante (público o privado, docente o no docente, número de habitantes a los que daba cobertura, número de camas, y el número de admisiones hospitalarias mayores de 24 horas durante el mes del estudio) y del tipo de unidad de cuidados postoperatorios en cada institución (unidad específica de cirugía cardíaca o mixta con ingresos de otros tipos de pacientes y número de camas disponibles).

Los datos recogidos previos a la cirugía incluyeron: fecha de admisión en el hospital, sexo, edad, enfermedad previa, características clínicas del paciente y clase funcional según las características de la New York Heart Association (NYHA) (tabla 7). Las enfermedades de base de los pacientes se clasificaron según los criterios de McCabe and Jackson (373) como rápidamente fatal, últimamente fatal y no fatal y su morbilidad según el índice de comorbilidad de Charlson (374) (tabla 8). El riesgo quirúrgico fue evaluado mediante el estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) (375) (tabla 9) y mediante el EuroSCORE (376), que es la escala más utilizada

en Europa para evaluar el riesgo quirúrgico de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca (tabla 10).

**Tabla 7: Grado funcional de la NYHA**

CLASE I	Pacientes asintomáticos excepto con ejercicio extremo
CLASE II	Pacientes asintomáticos excepto con ejercicio moderado
CLASE III	Pacientes asintomáticos excepto con ejercicio ligero
CLASE IV	Pacientes sintomáticos en reposo

**Tabla 8: Índice de comorbilidad de Charlson**

PUNTUACIÓN 1	PUNTUACIÓN 2
Infarto de miocardio	Hemiplejia
Insuficiencia cardiaca	Enfermedad renal moderada o grave
Enfermedad vascular periférica	Diabetes con daños tisulares
Enfermedad cerebrovascular	Cualquier tumor maligno
Demencia	Leucemia
Enfermedad pulmonar crónica	Linfoma
Enfermedad del tejido conectivo	
Enfermedad ulcerosa	<b>PUNTUACIÓN 3</b>
Hepatopatía crónica de poca gravedad	Hepatopatía crónica
Diabetes	<b>PUNTUACIÓN 6</b>
	Tumor sólido metastásico o SIDA

**Tabla 9: Estado físico de la ASA (si cirugía urgente subir un grado)**

I	Pacientes sanos, sin ninguna enfermedad salvo la condición quirúrgica
II	Enfermedad sistémica moderada
III	Enfermedad sistémica severa que no es incapacitante
IV	Enfermedad sistémica severa que amenaza la vida
V	Pacientes moribundos en los que tanto con cirugía como sin ella no se espera una supervivencia mayor de 24 horas



Tabla 10: EuroSCORE

Variables generales	Puntuación
Edad	1 por intervalo de 5 en > 60 años
Mujer	1
EPOC	1
Enfermedad vascular periférica	2
Disfunción neurológica	2
Cirugía cardíaca previa	3
Creatinina > 200 µmoles/l	2
Endocarditis activa	3
Situación preoperatoria crítica	3
Variables cardiológicas	
Angina inestable	2
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo 30-50%	1
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 30%	3
IAM reciente	2
Presión sistólica arteria pulmonar > 60 mmHg	2
Variables relacionadas con la cirugía	
Emergencia	2
Cirugía distinta a coronaria aislada	2
Cirugía sobre la aorta torácica	3
Rotura septal post-infarto	4

Los datos concernientes a la cirugía incluyeron: tipo de cirugía (programada, urgente o emergente), procedimiento quirúrgico, profilaxis antimicrobiana, duración de la cirugía (desde la primera incisión de la piel hasta el cierre de la misma), tiempo de CEC, tiempo de clampaje aórtico, necesidad de transfusión durante la cirugía, utilización de fármacos inotrópicos o de soporte mecánico en la desconexión de la CEC, necesidad de reintervención por sangrado o taponamiento y tiempo en el que se mantuvieron los drenajes.

Los datos posquirúrgicos registrados fueron los siguientes: estancia en UCI, días de ventilación mecánica, valoración de la gravedad al ingreso mediante las escalas APACHE II (377) y SAPS II (378), métodos de prevención de NAVM, tipo de infección nosocomial y evolución del paciente.

Si el paciente presentó una NAVM o una traqueobronquitis, se completó una parte específica del cuestionario que incluía criterios diagnósticos, datos microbiológicos (microorganismo responsable y tipo de muestras) y datos sobre el tratamiento.

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente hasta la muerte o el alta de la UCI. Se indicó la fecha de alta de la UCI. En caso de éxito se indicó la fecha de la misma. Se reflejó del mismo modo si la muerte era atribuible a la infección respiratoria o no.

## **2 DEFINICIONES**

Las definiciones de infecciones y mortalidad atribuible a la infección fueron enviadas a los participantes.

### **2.1 Definición de bacteriemia relacionada con catéter (BRC)**

Se definió la BRC como el aislamiento de un mismo microorganismo (especies idénticas y antibiograma) tanto en un cultivo semi-cuantitativo o cuantitativo de un segmento de catéter como en la sangre (muestra extraída preferentemente de una vena periférica) de un paciente con sospecha de sepsis sin otra fuente aparente de infección (122).

### **2.2 Definición de endocarditis nosocomial**

Se definió la endocarditis nosocomial de acuerdo a los criterios modificados de Duke (tabla 11) propuestos por Li y col. como aquella que ocurre después de 72 horas de ingresar en el hospital y que está directamente relacionada con los procedimientos realizados durante el actual ingreso o durante un ingreso previo (379).

Tabla 11: Criterios modificados de Duke

**Criterios mayores**

## A. Hemocultivos positivos para Endocarditis Infecciosa (EI)

- 1- Microorganismos típicos compatibles con EI con al menos 2 hemocultivos separados, como los siguientes:
  - *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, o grupo HACEK\*,
  - *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* adquirido en la comunidad, en ausencia de un foco primario
- 2- Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos persistentemente positivos definidos como:
  - 2 muestras de hemocultivos positivos tomados en forma separada por >12 horas,
  - Todos de 3 o la mayoría de 4 hemocultivos separados (con la primera y la última muestra separados por 1 hora)

## B. Evidencia de compromiso endocárdico

- 1- Ecocardiograma positivo para EI definido como:
  - Masas intracardíacas oscilantes (vegetaciones) en válvulas o estructuras adyacentes, en dirección del jet de regurgitación, o en material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa,
  - Abscesos,
  - Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica
- 2- Nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio de un soplo preexistente insuficiente)

**Criterios Menores:**

- Predisposición: cardiopatía predisponente o uso de drogas endovenosas
- Fiebre: temperatura > 38,0° C
- Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, y factor reumatoide
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero no encontrado como criterio mayor más arriba o evidencia serológica de infección activa con organismos compatibles con EI
- Hallazgos ecocardiográficos: compatible con EI pero no encontrado como criterio mayor más arriba

**Criterios clínicos para endocarditis infecciosa requiere:**

- Dos criterios mayores, o
- Uno mayor y tres criterios menores, o
- Cinco criterios menores

\*Grupo HACEK: *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella rodens* y *Kingella spp.*

**2.3 Definición de infección de herida quirúrgica**

Se utilizó la definición propuesta por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (380).

**2.3.1 Infección de herida quirúrgica superficial.**

Infección de herida que ocurre dentro de los 30 días después de la operación e incluye sólo la piel o tejido subcutáneo de la incisión y al menos

uno de los siguientes:

a) Drenaje purulento desde la incisión, con o sin confirmación de laboratorio.

b) Crecimiento de un microorganismo en una muestra tomada de manera aséptica del tejido o fluido obtenido de la incisión.

c) Al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor o hipersensibilidad, hinchazón localizada, enrojecimiento o calor.

d) Diagnóstico de infección de herida superficial realizado por el cirujano o el médico responsable.

### 2.3.2 Infección de herida quirúrgica profunda.

Infección de herida que ocurre dentro de los 30 días después de la operación e incluye tejidos blandos profundos (por ejemplo: fascia y músculo) de la incisión y al menos uno de los siguientes:

a) Drenaje purulento desde la profundidad de la incisión pero no desde el componente orgánico

b) Dehiscencia espontánea de la incisión o intencionada por parte del cirujano cuando el paciente tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ( $> 38^{\circ}$ ), dolor localizado, o hipersensibilidad, al menos que el

cultivo sea negativo.

c) Presencia de un absceso u otros datos de infección en la zona profunda de la herida, encontrados durante el examen directo, durante la reoperación, o mediante examen radiológico o histopatológico.

d) Diagnóstico de infección profunda de herida por un cirujano o el médico responsable.

### 2.3.3 Infección de herida quirúrgica de órgano/espacio

Infección de herida que ocurre dentro de los 30 días después de la operación e incluye alguna parte de la anatomía (órganos o espacios), distinta de la incisión y al menos uno de los siguientes:

a) Drenaje purulento

b) Aislamiento de un microorganismo desde un cultivo obtenido de forma aséptica desde un fluido o tejido obtenido directamente desde el órgano/espacio.

c) Presencia de un absceso u otros datos de infección en la zona que incluye el órgano/espacio, encontrados durante el examen directo, durante la reoperación, o mediante examen radiológico o histopatológico.

d) Diagnóstico de una infección de herida quirúrgica de órgano/espacio

por parte del cirujano o del médico responsable.

#### **2.4 Definición de mediastinitis postquirúrgica**

Drenaje purulento desde el área mediastínica asociado a dehiscencia parcial o completa del esternón (122).

#### **2.5 Definición de traqueobronquitis purulenta (TB)**

Presencia de secreciones traqueobronquiales purulentas más dos o más de los siguientes criterios: fiebre ( $\geq 38.5^{\circ}$ ) o hipotermia ( $< 36^{\circ}$ ), leucocitosis ( $\geq 12 \times 10^9 /L$ ) o recuento bacteriano significativo en secreciones respiratorias en pacientes sin infiltrados pulmonares sugerentes de neumonía en la radiografía de tórax (122).

#### **2.6 Definición de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM)**

Se definió la neumonía en el paciente ventilado como la presencia en la radiología torácica de un infiltrado pulmonar persistente y de reciente aparición no directamente atribuible a otras causas, junto con al menos dos de los siguientes criterios: fiebre  $>38^{\circ}$ , recuento de leucocitos  $>10.000/ml$ , secreciones purulentas, reducción de la  $PaO_2/FiO_2 >15\%$  en las últimas 48 horas no atribuible a otras causas (122).

Del mismo modo, se consideró que aquellos pacientes con una puntuación mayor de 6 según la clasificación de Pugin (tabla 3) presentaban

NAVM (114).

Se requirió confirmación microbiológica tanto de los casos de NAVM como de TB.

## **2.7 Definición de infección del tracto urinario (ITU)**

Obtención de un cultivo de orina positivo ( $> 10^5$  unidades formadoras de colonias / ml) obtenido al menos 48 horas después de la admisión en el hospital.

## **2.8 Definición de mortalidad atribuida a la infección**

Se consideró como mortalidad atribuible a la infección a los éxitus que ocurrieron durante la fase de infección activa sin otra causa evidente de infección, o cuando el médico responsable decidió que la muerte era debida a la infección.

## **2.9 Definición de tipo de unidad de cuidados intensivos (UCI)**

La UCI fue considerada como específica si más del 95% de sus camas eran utilizadas para el manejo postoperatorio de los enfermos sometidos a cirugía cardíaca, las que no cumplían esta premisa fueron consideradas como UCI mixtas.



### **3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los cuestionarios de los distintos centros participantes en los estudios fueron enviados al centro coordinador (H.G.U. Gregorio Marañón) y tras su revisión fueron introducidos en la base de datos para posterior análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 12 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

#### **3.1 Estudio ESGNI 007**

Las variables continuas fueron expresadas como mediana y rango intercuartílico (RIC) si su distribución era asimétrica, y las variables discretas fueron expresadas como porcentajes.

El test de la mediana fue utilizado para comparar las variables cualitativas con la presencia de infección, NAVM y mortalidad. Cuando las variables tenían más de dos categorías, se utilizó el test de Bonferroni con corrección “post hoc”. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para comparar variables cuantitativas con infección nosocomial, NAVM y mortalidad.

Se aceptaron como significativas las relaciones con  $p < 0,05$ .

#### **3.2 Estudio ESGNI 008**

Las variables continuas fueron expresadas como media, desviación estándar (DS) e intervalo de confianza del 95% cuando la distribución fue normal, o por la mediana y el RIC cuando su distribución fue asimétrica. Las variables discretas fueron expresadas como porcentajes.

### 3.3 Estudio ESGNI 009

Las variables continuas fueron expresadas como media, DS e intervalo de confianza del 95% cuando la distribución fue normal, o por la mediana y el RIC cuando su distribución fue asimétrica. Las variables discretas fueron expresadas como porcentajes.

El análisis de las variables cuantitativas se realizó mediante la t de student si dichas variables tenían una distribución normal. En caso contrario se aplicaba la prueba de Mann-Whitney. El estudio de normalidad o no de las variables cuantitativas se realizó mediante el test de Kolomogorov-Smirnow.

El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher con dos colas cuando fue necesario. Los riesgos relativos (RR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% fueron calculados de acuerdo con las fórmulas estándar.

Aquellos datos que resultaron significativos en el estudio univariante se introdujeron en un análisis multivariable. En las variables cualitativas con más de dos categorías éstas se agruparon para transformarlas en binarias. El estudio multivariable se realizó mediante el sistema de máxima verosimilitud con el procedimiento paso a paso (step-forward), siendo el límite para introducir o no las variables una significación estadística de  $P < 0,1$ . La introducción de variables se realizó siguiendo un razonamiento clínico y no meramente estadístico y debido al número de eventos (episodios de NAVM) sólo se introdujeron las variables más significativas. Ya que el objetivo del estudio era el de encontrar factores de riesgo para NAVM preoperatorios, intraoperatorios y del postoperatorio inmediato, se crearon dos modelos, con y sin inclusión de los días de VM, debido al peso que esta variable podría tener sobre los resultados. Los modelos fueron validados por medio de la técnica de jack-knifing (381). Esta técnica consiste en realizar el análisis en múltiples

ocasiones descartando en cada una de ellas un porcentaje determinado de pacientes al azar. Las variables que no tuvieron significación estadística en al menos el 90% de las 20 veces que se realizó este proceso, fueron descartadas.

.

---

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN PRIMER OBJETIVO**

Determinar la incidencia y tipo de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor durante un año en Europa. Valorar la proporción que representa la infección del tracto respiratorio inferior con respecto al total de las infecciones, así como las prácticas más comunes con respecto al diagnóstico y el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (estudio ESGNI 007).

## 1 RESULTADOS

### 1.1 Características generales de las instituciones participantes

En el estudio participaron 17 hospitales pertenecientes a siete países europeos. Se evaluaron de forma retrospectiva un total de 11.915 pacientes sometidos a cirugía cardiaca mayor en los centros participantes durante el año del estudio (mediana por institución 501 pacientes; RIC 294-1000). La distribución por hospitales y países aparece representada en la tabla 12.

**Tabla 12: Hospitales y países participantes**

País	Hospital	Pacientes por hospital	Pacientes por país
Croacia	Clinical Hospital Centre Zagreb	872	872
Francia	Cavale Blanche / CHU	501	501
Alemania	University Hospital Charité	1975	1975
Italia	Ospedale Niguarda Ca'Gran	1066	2983
	IRCCS Centro Cardiologico Monzino	976	
	Azienda Ospedaliera-Universita di Padova	941	
Holanda	Amphia Hospital	1476	1476
España	Sant Creu i Sant Pau	610	3084
	Hospital de la Princesa	263	
	Hospital General Virgen del Rocío	326	
	Gregorio Marañón	437	
	Clínica Ruber	251	
	Hospital Universitario de Canarias	255	
	Ruber Internacional	170	
	Hospital la Fe	421	
	Virgen de la Arrixaca	351	
Suecia	Sahlgrens University Hospital	1024	1024
<b>7</b>	<b>17</b>	<b>11915</b>	

El 77% de los centros participantes fueron docentes y el 82% públicos. La distribución de los hospitales en función del número de camas fue la siguiente:  $\leq 500$  camas el 18% de los hospitales, 501-1000 camas el 41% y  $> 1000$  camas el 41% restante. Estas instituciones daban cobertura sanitaria a 13.794.092 habitantes (RIC: 392.827-1.700.000) y tuvieron 609.822 admisiones (RIC: 16.374-59.187) durante el año del estudio. De estos datos se puede estimar que se produjeron 80,7 cirugías cardíacas mayores por cada

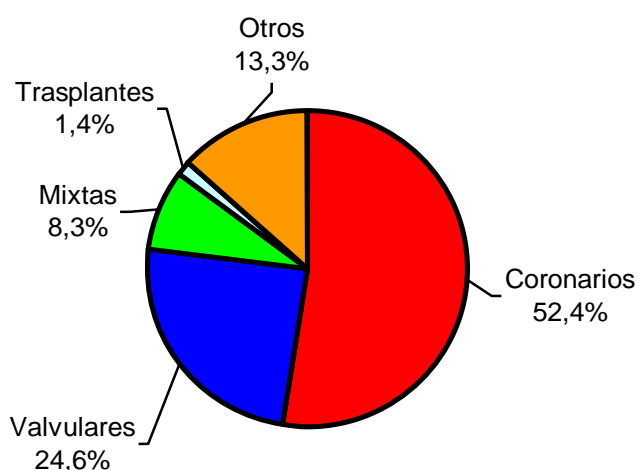
100.000 habitantes y 16,1 procedimientos por cada 1000 admisiones hospitalarias mayores de 24 horas.

En cuanto a las características de las UCIs participantes, únicamente el 53% tuvieron una dedicación exclusiva al manejo de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. La mediana de camas por unidad fue de 11 (RIC: 10-22) y la mediana de pacientes por habitación fue de 3 (RIC: 1-7,5). Todas las UCIs presentaban la posibilidad de aislar pacientes en habitaciones individuales.

La mediana de las relaciones de enfermeras y médicos por cama y por turno fueron 0,8 (RIC: 0,6-1,1) y 0,3 (RIC: 0,2-0,4) respectivamente.

La distribución de los procedimientos quirúrgicos realizados fue la siguiente: 6244 (52,4%) cirugías de revascularización coronaria, 2931 cirugías de sustitución valvular (24,6%), 989 (8,3%) cirugías mixtas (revascularización y sustitución valvular), 167 trasplantes cardíacos (1,4%) y una miscelánea de otros procedimientos (1584, 13,3%) (Figura 3).

**Figura 3: Procedimientos quirúrgicos**

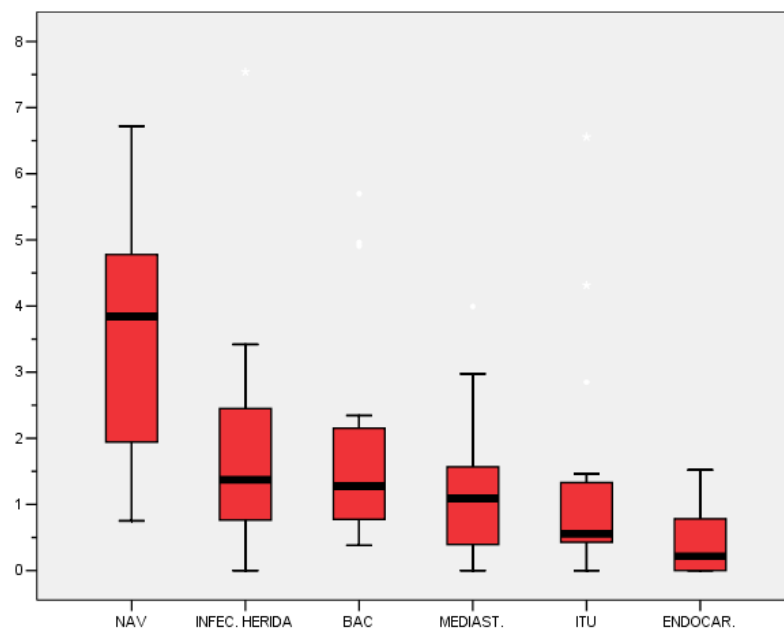


## 1.2 Incidencia de infecciones nosocomiales

De los 11.915 pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor, 1181 (9,9%) tuvieron una o más infecciones nosocomiales (IC: 6,1-13,5%). La mediana de incidencia de infección en los 17 centros participantes fue de 9,3% (RIC 6,1-14,4%).

La distribución de los distintos tipos de infecciones aparece en la figura 4. La neumonía asociada a la ventilación mecánica fue la infección nosocomial más frecuente (mediana 3,8%; RIC 1,8-4,9), seguida por la infección de herida quirúrgica (mediana 1,6%; RIC 0,8-3), bacteriemia asociada a catéter (mediana 1,3%; RIC 0,8-2,1), mediastinitis (mediana 1,1%; RIC 0,4-1,6), infección del tracto urinario (mediana 0,6%; RIC 0,4-1,4) y endocarditis nosocomial (mediana 0,2%; RIC 0,0-0,9).

**Figura 4: Incidencia de infecciones.** La línea horizontal dentro de la caja es la mediana. La caja representa los percentiles 25 y 75 y las líneas horizontales inferiores y superiores el intervalo de confianza del 10% y 90%.





La mortalidad global de estos pacientes fue del 4,7% (RIC 2,7-8,4) y fue atribuible a la infección en un 1% (RIC 0,5-2,7) de los casos. La infección nosocomial fue por tanto la responsable del 22% de todas las muertes que ocurrieron en la UCI en el postoperatorio de cirugía cardíaca mayor.

### **1.3 Datos referentes a la aproximación a la NAVM**

Se utilizaron distintos métodos para el diagnóstico etiológico de los pacientes con NAVM. La mayoría de los centros (11, 65%) obtenían de forma rutinaria las muestras respiratorias mediante técnicas “a ciegas”. Tres centros (18%) utilizaban técnicas broncoscópicas, y 3 centros (18%) no hacían de forma rutinaria un diagnóstico etiológico.

Una alta proporción de las UCIs (71%) recibían un informe microbiológico urgente basado en los resultados de la tinción de Gram de las secreciones respiratorias. El informe final se basó en los resultados de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos en el 35% de los centros y cultivos cualitativos en el 65%.

El microbiólogo o el especialista en enfermedades infecciosas participaba de forma rutinaria en el manejo de los enfermos con NAVM en el 35% de las UCIs, cuando se demandaba su opinión en el 59% de los centros y en 1 centro (6%) no era posible su participación.

El 53% de las UCIs disponían de directrices para el tratamiento de los enfermos con NAVM. La mayoría (59%) utilizaban de forma empírica antibióticos de amplio espectro con “desescalada” tras el resultado de los cultivos, en el 23% se utilizaban antibióticos de amplio espectro sin posterior modificación, y el 18% de las UCIs utilizaban antibióticos de menor espectro con escalada posterior en función de los resultados de los cultivos.

#### **1.4 Correlación de infección, NAVM y mortalidad con otros parámetros**

En la tabla 13 se muestra la correlación entre las diferentes variables y la incidencia de infección nosocomial, NAVM y mortalidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre instituciones públicas y privadas, entre hospitales de distinto tamaño, entre el tipo de UCI (específica para cirugía cardíaca o mixta), y entre UCIs en función de que tuvieran o no directrices para el tratamiento de la NAVM y otros tipos de infecciones. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de infección, NAVM y mortalidad entre UCIs en función del método utilizado para el diagnóstico etiológico, en función de que contaran o no con el soporte del especialista en enfermedades infecciosas, y en función de la aproximación terapéutica que se hiciera ante la sospecha de la NAVM. No se encontraron correlaciones significativas entre las tasas de infección, NAVM y mortalidad y el número de enfermeras por cama, el número de camas en cada UCI o el número total de procedimientos realizados en los diferentes centros.

Hubo diferencias entre instituciones docentes y no docentes en las tasas de infección [docentes 12,3% (RIC 8,2-15) vs no docentes 5,7% (RIC 3,3-7,9)], en la incidencia de NAVM [docentes 4% (RIC 3,4-5,4) vs no docentes 1,3% (RIC 0,8-2,6)] y en la mortalidad [docentes 5,8% (RIC 4,2-9,6) vs no docentes 2,7% (RIC 2,1-3,7)]. Sin embargo estas diferencias no fueron significativas.

La mortalidad fue significativamente menor en las instituciones con un mayor número de médicos por cama ( $p=0,02$ ).

**Tabla 13 Tasas de infección nosocomial, NAVM y mortalidad en relación con los potenciales factores de riesgo. Los datos son expresados como la mediana y el rango intercuartil para las variables cualitativas o como el coeficiente de correlación para las variables cuantitativas. La p fue calculada con el test de la mediana o con el coeficiente de correlación de Spearman's. \*P < 0.05.**

Variables		Tasas de infección	Incidencia de NAV	Mortalidad
<b>Hospital docente</b>	Si	12.30 (8.20-14.92)	4.00 (3.40-5.41)	5.79 (4.24-9.60)
	No	5.67 (3.33-7.89)	1.28 (0.76-2.65)	2.67 (2.08-3.70)
<b>Hospital público</b>	Si	9.67 (5.58-14.72)	3.94 (2.04-5.18)	5.59 (3.91-9.36)
	No	8.37 (6.47-14.34)	1.87 (0.80-2.94)	1.99 (0.61-2.35)
<b>Camas en el hospital</b>	< 500	8.37 (6.47-14.34)	1.87 (0.80-2.94)	1.99 (0.61-2.35)
	501-1000	14.51 (9.26-18.80)	5.06 (3.80-6.67)	7.60 (4.75-11.11)
	>1000	5.73 (4.87-10.07)	2.13 (0.92-4.00)	4.68 (3.81-5.79)
<b>UCI específica para cirugía cardíaca</b>	Si	10.07 (5.42-13.37)	3.94 (1.85-4.89)	4.68 (2.63-5.59)
	No	8.82 (6.66-15.13)	3.53 (1.34-5.14)	7.13 (2.75-10.61)
<b>Protocolos escritos para la mayoría de las infecciones</b>	Si	6.10 (5.09-10.92)	2.35 (1.13-4.53)	2.67 (2.30-4.79)
	No	10.07 (7.80-14.92)	3.94 (2.41-5.24)	5.79 (3.88-9.60)
<b>Protocolos para NAVM</b>	Si	9.26 (6.10-14.92)	3.99 (2.35-5.29)	5.79 (2.67-9.36)
	No	9.21 (5.63-13.83)	3.80 (0.80-4.38)	4.31 (2.45-8.03)
<b>Búsqueda etiología NAVM</b>	Si	9.67 (6.29-14.59)	3.89 (2.35-4.72)	5.07 (2.82-9.36)
	No	8.37 (5.10-14.51)	2.13 (0.80-6.67)	4.67 (1.99-6.67)
<b>Apoyo por especialista en enf. infecciosas</b>	Si	8.27 (5.52-12.33)	3.41 (1.55-4.55)	3.40 (2.33-6.56)
	No	9.26 (7.22-15.34)	3.89 (1.80-5.81)	5.79 (3.94-9.13)
<b>Utilización "desescalada"</b>	Si	9.62 (6.69-14.39)	3.89 (1.95-5.29)	5.23 (2.21-9.36)
	No	9.26 (5.73-18.80)	3.26 (0.92-4.38)	4.75 (3.81-7.60)
<b>Uso técnicas diagnósticas cuantitativas</b>	Si	11.2 (6.8-14.7)	4.5 (3.1-5.8)	7.9 (4.6-10.9)
	No	9.2 (5.1-14.3)	3.1 (1.5-4.1)	3.9 (2.3-5.8)
<b>Nº médicos</b>	Correlación	-0.04	0.15	-0.55
	p	0.87	0.59	0.02*
<b>Nº enfermeras</b>	Correlación	-0.43	-0.32	0.02
	P	0.08	0.23	0.94
<b>Nº camas UCI</b>	Correlación	0.39	0.29	0.37
	P	0.12	0.28	0.14
<b>Nº de procesos</b>	Correlación	-0.20	-0.09	-0.39
	p	0.44	0.74	0.13

## 2 DISCUSIÓN

Este estudio encontró una incidencia alta de infecciones nosocomiales tras cirugía cardíaca mayor en los hospitales europeos participantes, y una falta considerable del cumplimiento de algunas directrices bien definidas.

La infección nosocomial ocurrió en el 9,9% de todos los pacientes y fue la causante del 22% de todas las muertes que ocurrieron en la UCI. La infección más frecuente fue la NAVM, y este estudio encontró que hay posibilidades para mejorar tanto en el diagnóstico como en la aproximación terapéutica a la NAVM.

Una alta proporción de los pacientes reciben sus cuidados postoperatorios en unidades que no tienen una dedicación específica al manejo del postoperatorio de cirugía cardíaca pero este estudio no pudo demostrar diferencias en los resultados entre los dos tipos de unidades.

Las UCIs encuestadas mostraron unos niveles de personal (médicos y enfermeras) dentro de unos rangos aceptados en otros estudios (382). No se encontró una relación entre incidencia de infección y número de enfermeras por cama, pero si hubo una mayor mortalidad en las UCIs con un menor número de médicos. Estudios previos han demostrado una relación entre un bajo número de enfermeras y tasas de infección (383).

La incidencia de infecciones nosocomiales en UCIs generales varía del 9% al 37%, dependiendo del tipo y severidad de la población de estudio y de las definiciones que se utilizan (384, 385). Las cifras reportadas en series limitadas de pacientes sometidos a cirugía cardíaca varían del 9% al 45%, lo que también está en función del tipo de cirugía realizada (27, 29). En un estudio prospectivo de 605 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, Kollef y cols. encontraron una incidencia de infección nosocomial del 21,7% (29). Los

pacientes sometidos a procedimientos de revascularización coronaria tuvieron menos tasas de infección (10,1%) que aquellos intervenidos de remplazos valvulares (45%). En el presente estudio, la cifra obtenida de tasa de infección del 9,9% representa a un número muy alto de pacientes de países europeos diferentes y sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos.

La NAVM es la infección nosocomial más frecuente en UCIs generales (3). De acuerdo con los datos del Centro de Vigilancia de la Infección Nosocomial (NNIS) en Estados Unidos, el 31% de todas las infecciones nosocomiales que ocurren en las UCIs son NAVM (386). La NAVM es también la infección nosocomial más frecuente en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca (29). En un trabajo prospectivo llevado a cabo recientemente en uno de los centros participantes en este estudio, la NAVM ocurrió en el 8% de todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca (21). En el presente estudio, la cifra global de incidencia del 3,8% estuvo en el límite inferior del rango de incidencia encontrado en estudios de pacientes similares (3,4-9,7%) (14, 29). La incidencia más baja de NAVM en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en comparación con otro tipo de pacientes se puede atribuir a los cortos periodos de ventilación mecánica que requieren este tipo de pacientes. En un estudio sólo el 6,7% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca requirieron más de 24 horas de ventilación mecánica (387).

Trabajos publicados recientemente reflejan una relación clara entre una correcta aproximación diagnóstica y terapéutica a la NAVM y la supervivencia de los pacientes (103, 104, 324). Sin embargo, en el presente estudio, 3 de los 17 centros participantes no hacían una búsqueda de la etiología de forma rutinaria. Con respecto a la rapidez de la información microbiológica, un tercio de los departamentos de microbiología no daban un resultado inmediato de la tinción de Gram de las muestras respiratorias. Además, los métodos de cultivo no incluían bacteriología cuantitativa en la mayoría de los centros, la cual es considerada universalmente un estándar en el diagnóstico etiológico. Las

tinciones de Gram realizadas sobre las muestras respiratorias tienen una sensibilidad razonable y una alta especificidad para el diagnóstico de NAVM, y los cultivos cuantitativos excluyen muchos cultivos falsos positivos de pacientes colonizados (144, 388).

Actualmente, las recomendaciones para el tratamiento de la NAVM incluyen la “desescalada”, que consiste en la adaptación de la terapia antimicrobiana de amplio espectro a los resultados de los cultivos (389). Sin embargo, esta actuación no fue implementada en el 41% de los centros que participaron en el estudio.

El papel de los protocolos escritos para el tratamiento de las infecciones y de la posibilidad de asesoramiento por un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas son otros dos elementos que se han asociado con una mejoría de los resultados. Generalmente, el asesoramiento “a pie de cama” por parte de un experto resulta en una mejor utilización de los antibióticos y en una reducción de la estancia hospitalaria (390). Varios autores han demostrado que el uso de guías de práctica clínica tenían un impacto sobre los costes y los resultados clínicos medidos por la mortalidad en UCIs quirúrgicas (391). Se encontró una tendencia a la reducción de la estancia hospitalaria, una reducción en la tasa de infecciones nosocomiales, y una reducción en la tasa de resistencia a antibióticos en las UCIs que contaban con directrices para el tratamiento de las infecciones nosocomiales. Sólo el 35% de las UCIs participantes en este estudio disponían de un experto en enfermedades infecciosas como consultor “a pie de cama” en su práctica habitual para el manejo de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, y el 47% de las UCIs participantes no disponían de guías escritas para el tratamiento y manejo de los pacientes con NAVM.

La relación entre infección nosocomial en UCI y mortalidad está bien establecida. En el estudio europeo sobre prevalencia de infección nosocomial

en UCIs (EPIC study), la bacteriemia, la neumonía y la sepsis fueron predictores de riesgo independientes para mortalidad (3). Nuestro estudio demostró que la infección fue la causante del 22% de las muertes que ocurrían tras cirugía cardíaca mayor. Esta cifra es casi idéntica a la reportada por Bjerke y col. en una UCI postquirúrgica (392). En una serie de 2609 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, Welsby y col. encontraron que el 5% presentaron algún tipo de infección con una mortalidad atribuible a la infección del 13,9% (371).

.

---

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN SEGUNDO OBJETIVO**

Determinar la prevalencia de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en Europa y valorar el grado de adherencia a las recomendaciones para la prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (estudio ESGNI 008).



## 1 RESULTADOS

### 1.1 Características generales de las instituciones participantes

En el estudio participaron 42 hospitales pertenecientes a 13 países europeos (tabla 14). El número total de pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en las instituciones participantes durante el año previo al estudio fue de 25.570 (mediana por institución 487 pacientes; RIC 321-854).

**Tabla 14: Hospitales participantes**

País	Nº de hospitals participantes	% del total
AUSTRIA	1	2.4
DINAMARCA	1	2.4
FRANCIA	1	2.4
ALEMANIA	1	2.4
ITALIA	4	9.5
HOLANDA	1	2.4
ESPAÑA	25	59.5
SUECIA	1	2.4
CROACIA	1	2.4
REPÚBLICA CHECA	1	2.4
MALTA	1	2.4
SUIZA	3	7.1
NORUEGA	1	2.4
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>42</b>
		<b>100.0</b>

El 83,3% de los centros participantes fueron docentes y el 85,7% públicos. La distribución de los hospitales en función del número de camas fue la siguiente:  $\leq 500$  camas el 23,8% de los hospitales, 501-1000 camas el 33,3% y  $> 1000$  camas el 42,9% restante. Estas instituciones daban cobertura sanitaria a 32.194.573 habitantes (mediana 530.510, RIC: 400.000-1.000.000) y tuvieron 1.578.894 admisiones (mediana 35.316, RIC: 16.059-50.594) durante el año previo al estudio. De estos datos se puede estimar que se

produjeron 79,4 cirugías cardíacas mayores por cada 100.000 habitantes y 16,13 procedimientos por cada 1000 admisiones hospitalarias mayores de 24 horas.

En cuanto a las características de las UCIs participantes, únicamente el 43% tuvieron una dedicación exclusiva al manejo de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. La mediana de camas por unidad fue de 11 (RIC: 8,25-20) y la mediana de pacientes por habitáculo fue de 3 (RIC: 1-6). Todas las UCIs presentaban la posibilidad de aislar pacientes en habitaciones individuales.

La mediana de la relación de enfermeras por cama y por turno fue 0,85 (RIC: 0,7-1,1) y la mediana de médicos por cama y por día fue de 0,73 (RIC: 0,5-1).

## **1.2 Cumplimiento recomendaciones para la prevención de NAVM**

En el día del estudio 321 pacientes se encontraban ingresados en las UCIs participantes tras haber sido sometidos a cirugía cardíaca mayor (mediana 7 pacientes por unidad, RIC: 4,7-9,2). El 51% de estos pacientes (164) necesitaban ventilación mecánica controlada (mediana 4/unidad, RIC: 2-5,2). De éstos, 55 (33,5%) no se encontraban en posición semi-incorporada, en 36 (22%) se utilizaban humidificadores con bajas propiedades antimicrobianas, y en 78 (47,6%) la presión del neumotaponamiento no se monitorizaba. No se utilizaban tubos endotraqueales con la posibilidad de aspiración subglótica de las secreciones en 151 pacientes (92%), no se utilizaban cambios posturales en 64 (39%) y la sobredistensión gástrica no fue prevenida en 23 (14%). En 11 pacientes (3,4%) se utilizó profilaxis antimicrobiana tópica con antibióticos no absorbibles, en 7 (2%) se administró antibióticos sistémicos para la descontaminación selectiva del tracto digestivo. La profilaxis de la úlcera de estrés se realizó con sucralfato en 54 pacientes (17%), anti-H<sub>2</sub> en 138 (43%), e

inhibidores de protones en 62 (19%). En la tabla 15 se resumen el grado de cumplimiento de las principales recomendaciones.

**Tabla 15: Cumplimiento de las estrategias recomendadas para la prevención de NAVM**

<b>Variables</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>%</b>
Posición semi-incorporada	109	66.5
Humidificadores con filtros antibacterianos	128	88.0
Control de la presión del neumotaponamiento	86	52.4
Aspiración subglótica continua	13	8.0
Cambios posturales	100	61.0
Prevención de la sobredistensión gástrica	141	86.0
Profilaxis antimicrobiana tópica	11	3.4
Descontaminación digestiva selectiva	7	2.0

### 1.3 Prevalencia de infección nosocomial

La prevalencia global de infección nosocomial en UCI tras cirugía cardíaca en el día del estudio fue del 26,8% (86 pacientes en total). Las infecciones del tracto respiratorio inferior estuvieron presentes en 49 pacientes (15,3%) y representaron el 57% de todas las infecciones. De las infecciones del tracto respiratorio, 25 fueron traqueobronquitis (7,8%) y 24 fueron NAVM (7,5%). Les siguieron en frecuencia la bacteriemia relacionada con catéter (2,8%) y la infección de la herida quirúrgica (2,2%). En la tabla 16 aparecen reflejadas el total de las infecciones pudiendo apreciarse también el porcentaje que representa cada tipo de infección con respecto al total de las infecciones.

Casi el 60% de los hospitales participantes en el estudio fueron españoles, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre instituciones españolas y no españolas en el número de infecciones nosocomiales: NAVM (10,5% vs 5,0%;  $p=0,32$ ), traqueobronquitis (9,0% vs 5,25%;  $p=0,22$ ); BRC (2,66% vs 3,65%;  $p=0,56$ ), infección de herida quirúrgica

(1,68% vs 2,19%;  $p=0,98$ ), infección del tracto urinario (1,33% vs 2,11%;  $p=0,57$ ), mediastinitis (2,13% vs 0,53%;  $p=0,75$ ), endocarditis nosocomial (1,0% vs 0,59%;  $p=0,81$ ) y otras infecciones (3,93% vs 1,32%;  $p=0,44$ ).

**Tabla 16: Frecuencias relativas de los diferentes tipos de infección nosocomial**

	N°.	% de todos los pacientes	% de todas las infecciones
Infección TRI	49	15,3	57
NAVM	24	7,5	27,9
TB	25	7,8	29,1
BRC	9	2,8	10,5
Infección de herida	7	2,2	8,2
ITU	6	1,9	7,0
Mediastinitis	3	0,9	3,5
Endocarditis	2	0,6	2,3
Otras	10	3,1	11,5
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>	<b>26,8</b>	<b>100</b>

## **2 DISCUSIÓN**

### **2.1 Prevalencia de infección nosocomial**

Probablemente, éste sea el primer estudio europeo en el que se valora la prevalencia de infecciones en la UCI en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor. El estudio muestra una alta prevalencia de infección adquirida en UCI en un gran número de instituciones europeas (26,8%). Esta cifra es mayor que el 20,6% que se encontró en el estudio EPIC, que incluyó todo tipo de UCIs (3).

La infección postoperatoria tras cirugía cardíaca es la principal complicación de origen no cardíaco y ha sido claramente relacionada con un incremento en la morbilidad, uso de recursos sanitarios y en la mortalidad (29, 371)

La NAVM es la principal causa de infección en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (28, 29), y junto a la traqueobronquitis fue también la principal infección nosocomial en el presente estudio representando el 57% de todas las infecciones.

### **2.2 Prevención de NAVM**

La NAVM en UCIs generales ha sido asociada con una excesiva mortalidad y con un aumento de los costes (53, 393, 394). La prevención de las infecciones nosocomiales, incluyendo la NAVM, ha sido propuesta como un importante objetivo por parte de todos los hospitales y diferentes recomendaciones han sido propuestas en este sentido (80, 283, 321). Desafortunadamente, el cumplimiento de las recomendaciones varía considerablemente entre las UCIs generales (320, 372).

Cook y col. en un trabajo desarrollado en UCIs francesas y canadienses compararon el uso de siete estrategias para el control de secreciones y cuidados del circuito del respirador, con objeto de prevenir la aparición de NAVM y reducir el global de los costes sanitarios (319). El cumplimiento de esas estrategias fue mayor en las UCIs francesas (64% vs 30%,  $P=0,002$ ), pero en general el grado de seguimiento fue bajo en los dos países. Nuestro estudio muestra una tasa baja de seguimiento de ciertas medidas que potencialmente previenen la aparición de NAVM, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en Europa.

La colocación del paciente en decúbito supino con incorporación del cabecero en un ángulo de 30-45° tiene un grado de recomendación IB en las directrices de los CDC, siempre y cuando no haya una contraindicación médica (80). Un metaanálisis reciente ha demostrado una disminución en la incidencia de NAVM cuando se compara la posición semisentada en 45° con la posición supina (RR 0,47; IC 95% 0,27-0,82) (260). La inestabilidad hemodinámica después de cirugía cardíaca mayor, puede imposibilitar esta posición. En nuestro estudio, un tercio de los pacientes no se encontraban en esta posición el día del estudio.

Algunos estudios han encontrado una reducción en la incidencia de NAVM con el uso de humidificadores mixtos en lugar de los convencionales de agua y calor (395). Esta medida preventiva tiene un grado de recomendación II por parte de los CDC (80). En todos los pacientes que participaron en este estudio se utilizaron los humidificadores mixtos pero en un 22% de los casos no se utilizaron filtros antibacterianos.

En un metaanálisis reciente, el uso de la aspiración subglótica se asoció a una disminución significativa en la incidencia de NAVM (RR 0,55; IC 95% 0,46-0,66) (240). Hay dos estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en el primero de ellos, el uso de la aspiración subglótica de las

secreciones retrasó de forma significativa la aparición de la NAVM, pero no redujo de forma significativa su incidencia global (5% vs 8%;  $P=0,24$ ) (242), en el otro, publicado recientemente por nuestro grupo, la aspiración subglótica disminuyó la incidencia de NAVM en pacientes que requerían VM durante más de 48 horas (26,7% vs 47,5%) (243). Para los CDC el grado de recomendación es IB (80), sin embargo, nuestro estudio demuestra que la aspiración subglótica de las secreciones, todavía no es una práctica común entre los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en Europa.

Aunque recomendado previamente (92, 396), el mantenimiento de una adecuada presión en el neumotaponamiento para prevenir la aparición de la NAVM no está recogida entre las actuales recomendaciones de los CDC para la prevención de la NAVM (80). En un trabajo más reciente, la utilización de un aparato neumático que regulaba de forma continua la presión del neumotaponamiento se asoció con una disminución significativa en la microaspiración pulmonar de contenido gástrico, menos episodios de NAVM y menor concentración bacteriana en los aspirados traqueales (234). En el día en el que se realizó nuestro estudio, aproximadamente en la mitad de los pacientes no se monitorizaba la presión del neumotaponamiento.

No hay unas recomendaciones firmes en cuanto al uso rutinario de medidas para la prevención de NAVM basadas en movimientos oscilantes o rotacionales (80, 283). Esta medida preventiva no se utilizó en el 40% de los pacientes que participaron en nuestro estudio.

A pesar de que las conclusiones de los dos metaanálisis más importantes, que incluían diferentes regímenes de DSD, mostraron una reducción en la incidencia de NAVM y en la mortalidad (290, 291), la aplicación de esta medida está todavía controvertida. El procedimiento es engorroso y consume tiempo, y la principal desventaja de estas medidas es el riesgo potencial de aumentar la resistencia a antibióticos en UCIs (80, 294,

397-399). Nuestro estudio muestra una aceptación baja de estas prácticas entre pacientes sometido a cirugía cardíaca en Europa. La profilaxis antimicrobiana tópica con antibióticos no absorbibles se administró sólo a 11 pacientes (3,4%), y antibióticos para la DSD sólo se administró a 7 pacientes (2%). Estas medidas son consideradas como un punto sin resolver en las últimas directrices de los CDC en cuanto a la prevención de la NAVM (80).



---

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN TERCER OBJETIVO**

Valorar de forma prospectiva la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica y de otras infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en Europa.

Determinar la etiología y factores de riesgo para la aparición de neumonía en esta población.

Valorar la evolución de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca según presenten o no infección del tracto respiratorio inferior (estudio ESGNI 009).

## 1 RESULTADOS

### 1.1 Características generales de las instituciones participantes

En el estudio participaron 25 hospitales pertenecientes a 8 países europeos (tabla 17).

Tabla 17: Hospitales y países participantes

País	Hospitales	Pacientes por hospital	Pacientes por país
Austria	AKH University Hospital	19	19
Dinamarca	Rigshospitalet	72	72
Francia	Albert Michallon	35	35
Italia	Azienda Ospedaliera-Universita di Padova	64	64
Holanda	Amphia Hospital	134	134
España	Sant Creu i Sant Pau	59	487
	German Trias i Pujol	19	
	Virgen de las Nieves	26	
	Clínico de San Carlos	16	
	Clínico Universitario de Valencia	22	
	Hospital Universitario 12 de Octubre	32	
	Hospital de Cruces	23	
	Mixoeiro	55	
	Puerta de Hierro	24	
	Hospital de la Princesa	23	
	Virgen de la Macarena	39	
	Gregorio Marañón	39	
	Clínica Ruber	13	
	Hospital Universitario de Canarias	20	
Suecia	Sahlgrens University Hospital	69	69
	University Hospital Zurich	67	91
Suiza	Centre Hospitalier Universitaire de Vaudois	24	
<b>8</b>	<b>25</b>		<b>971</b>

El 88% de los centros participantes fueron docentes y el 92% públicos. La distribución de los hospitales en función del número de camas fue la siguiente:  $\leq 500$  camas el 16% de los hospitales, 501-1000 camas el 48% y  $> 1000$  camas el 36% restante. Estas instituciones daban cobertura sanitaria a

18.173.745 habitantes (RIC: 400.000-1.200.000), tuvieron 996.780 admisiones (RIC: 24.900-62.500) y realizaron 13.357 intervenciones (RIC 303 a 675) durante el año previo al estudio. De estos datos se puede estimar que se produjeron 73,8 cirugías cardíacas mayores por cada 100.000 habitantes y 13,4 procedimientos por cada 1000 admisiones hospitalarias mayores de 24 horas.

En cuanto a las características de las UCIs participantes, únicamente el 44% tuvieron una dedicación exclusiva al manejo de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. La mediana de camas por unidad fue de 12 (RIC: 10-22).

## **1.2 Población en estudio**

Durante el mes del estudio, se intervinieron 986 pacientes de cirugía cardíaca mayor en los distintos centros participantes (mediana 33, RIC 21-58). Se excluyeron 15 pacientes por no cumplimiento del protocolo. En total, por tanto, permanecieron en el estudio 971 pacientes. Los datos generales de la población estudiada aparecen en la tabla 18. La mediana de la estancia preoperatoria en el hospital fue de 2 días (RIC 1-7 días). La edad media de los pacientes fue de 64,22 años (DS = 12,11 años) y el 36% tenían una consideración de alto riesgo (EuroSCORE > 6).

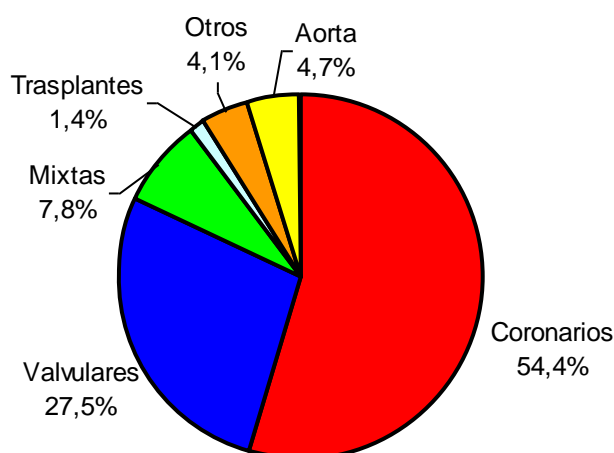
Tabla 18: Características preoperatorias y quirúrgicas

Características	Global
<b>Preoperatorias</b>	
Nº de pacientes	971
Edad media en años (DS)	64,1 (12,2)
Sexo, hombre/mujer	690/281
Patología asociada (%)	
Infarto de miocardio	351 (36,1)
Insuficiencia cardíaca congestiva	125 (12,9)
Enfermedad del sistema nervioso central	82 (8,4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	84 (8,7)
Enfermedad vascular periférica	179 (18,4)
Úlcus	51 (5,3)
Diabetes mellitus	114 (11,7)
Enfermedad renal	33 (3,4)
Neoplasia maligna	14 (1,4)
Enfermedad hepática	56 (5,8)
Hipertensión pulmonar severa	29 (3,0)
Disfunción ventricular severa	76 (7,9)
Cirugía cardíaca previa (%)	96 (9,9)
Media del índice de comorbilidad de Charlson (DS)	1.6 (1,6)
Grupos de McCabe y Jackson (%)	
1	68 (7,0)
2	689 (71,0)
3	214 (22,0)
NYHA (%)	
I	148 (15,2)
II	290 (29,9)
III	390 (40,2)
IV	143 (14,7)
ASA (%)	
1	0
2	10 (1,0)
3	673 (69,4)
4	279 (28,7)
5	19 (1,9)
EuroSCORE (%)	
Bajo riesgo (0-2)	213 (21,9)
Riesgo moderado (3-6)	407 (41,9)
Alto riesgo (> 6)	351 (36,1)
<b>Cirugía</b>	
Indicación (%)	
Electiva	781 (80,4)
Urgente	148 (15,2)
Emergente	42 (4,3)
Tipo de cirugía (%)	
Sustitución valvular	267 (27,5)
Coronaria	528 (54,4)
Mixta (valvular y coronaria)	76 (7,8)
Trasplante cardíaco	14 (1,4)
Cirugía sobre aorta ascendente	46 (4,7)
Otras	40 (4,1)
Duración media de la cirugía (min) (DS)	233 (96,0)
Duración media del bypass cardiopulmonar (min) (DS)	110,1 (54,1)
Duración media del clampaje aórtico (min) (DS)	71,9 (42,2)

La distribución de los procedimientos quirúrgicos realizados fue la siguiente: 528 (54,4%) cirugías de revascularización coronaria, 267 cirugías de

sustitución valvular (27,5%), 76 (7,8%) cirugías mixtas (revascularización y sustitución valvular), 46 cirugías sobre aorta ascendente (4,7%), 14 trasplantes cardiacos (1,4%), y una miscelánea de otros procedimientos 40 (4,1%). (Figura 5).

**Figura 5: Procedimientos quirúrgicos**



Las intervenciones fueron clasificadas como electivas en el 80,4% de los pacientes, como urgencias en el 15,2% y como emergencias en el 4,3% de los casos. La profilaxis antimicrobiana utilizada en la inducción de la anestesia fue cefazolina en el 37,8% de los pacientes, vancomicina en el 4,6%, otros fármacos en el 57,3% y ninguna en el 0,3%.

La duración media de la cirugía fue de 233 minutos (DS = 96,0 minutos). De los 523 pacientes intervenidos de cirugía coronaria, 122 (23,3%) fueron realizados sin necesidad de CEC. La duración media de la CEC fue de 110,1 minutos (DS 54,1 minutos) y la duración media del clampaje aórtico fue de 71,9 minutos (DS 42,2 minutos).

El 49,1% de los pacientes (477) requirieron transfusión, siendo la mediana de unidades transfundidas de 3 (RIC 2-6). El 59,1% de los pacientes requirió soporte inotrópico, el 6,1% balón intraaórtico de contrapulsación y el 0,5% asistencia ventricular por diferentes grados de disfunción ventricular.

El APACHE II medio fue de 9,4 (DS = 4,8) y el SAPS II de 24,3 (DS = 10,7). La mediana de estancia en la UCI fue de 2 días (RIC 1-3).

### **1.3 Neumonía asociada a la ventilación mecánica**

#### **1.3.1 Incidencia**

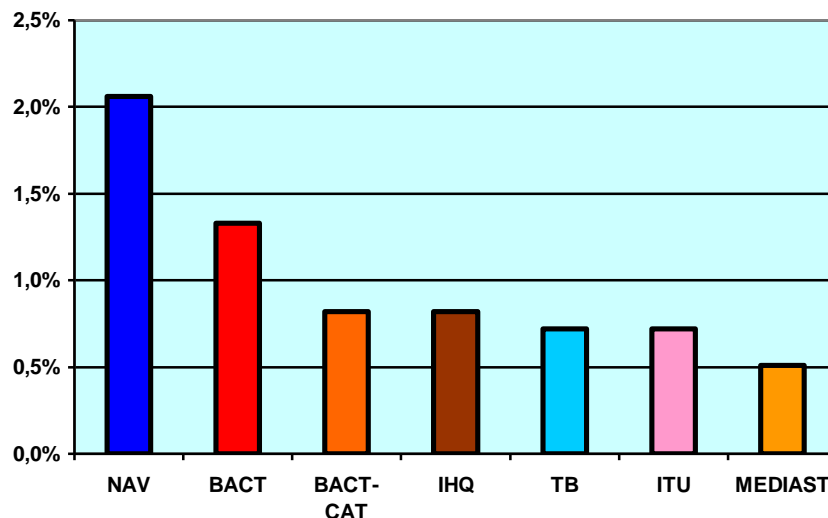
De los 971 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca mayor que fueron incluidos en el estudio, 43 (4,4%) tuvieron una o más infecciones nosocomiales.

La distribución de los distintos tipos de infecciones aparece en la figura 6. La NAVM fue la infección nosocomial más frecuente con una incidencia del 2,1% (20 de 971 pacientes), seguida por la bacteriemia (1,33%), bacteriemia relacionada con catéter (0,82%), infección de herida quirúrgica (0,82%), traqueobronquitis (0,72%), infección del tracto urinario (0,72%) y mediastinitis (0,51%).

Cinco pacientes de los 20 que desarrollaron NAVM presentaron un 2º episodio (25%). La densidad de incidencia de NAVM en este estudio fue de 13,9 episodios por 1000 días de VM. Sólo 112 pacientes (11,5%) requirieron un periodo de VM mayor de 48 horas y 66 (6,8%) más de 72 horas. Si consideramos sólo a los pacientes con > 48 horas de VM, el 17,9% (20 of 112) desarrollaron NAVM, elevándose al 28,8% entre aquellos ventilados > 72 horas (19 of 66). El CPIS medio de los pacientes que desarrollaron NAVM fue de 7,5 puntos (DS = 1,6). Estos pacientes requirieron una mediana de 15 días

de VM (RIC 6,2-29,7) y la mediana de días transcurrida hasta el diagnóstico de NAVM fue de 5,5 (RIC 3,0-7,7).

**Figura 6: Tipos de infección nosocomial.** NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica; BACT: Bacteriemia; BACT-CAT: Bacteriemia relacionada con catéter; IHQ: Infección de herida quirúrgica; TB: Traqueobronquitis; ITU: Infección del tracto urinario; MEDIAST: Mediastinitis.



En nuestro estudio, 7 pacientes (0,7%) cumplieron criterios de traqueobronquitis en algún momento durante su evolución clínica. La tasa de incidencia de traqueobronquitis fue de 3,7 episodios por cada 1000 días de VM. Si consideramos a los pacientes con más de 72 horas de VM, el 10,6% (7 de 66) desarrollaron traqueobronquitis. De estos 7 pacientes, 2 desarrollaron más tarde una neumonía. El CPIS medio de los pacientes con traqueobronquitis fue de 5 puntos (DS = 1,7). Estos pacientes requirieron una mediana de 11 días de VM (RIC 8,0-25,0). La mediana de días de VM hasta el diagnóstico de traqueobronquitis fue de 5 (RIC 3-6).

### 1.3.2 Etiología

La tabla 19 recoge los microorganismos responsables de los episodios de NAVM en este estudio. El 45% de los episodios fueron causados por

Enterobacterias, 20% por *Pseudomonas aeruginosa*, 10% por *Staphylococcus aureus* metilín resistente, y el resto por una miscelánea de otros microorganismos. La NAVM fue polimicrobiana en un 25% de los casos.

**Tabla 19: Etiología NAVM**

<b>Microorganismo</b>	<b>Nº</b>
<i>Enterobacter</i> spp.	5
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>E. coli</i>	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
<i>S. aureus</i> (MR)	2
<i>Serratia</i> spp.	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Moraxella</i> spp.	1
Otros	3

Las muestras utilizadas en los cultivos fueron obtenidas por medio de aspirados traqueales (12; 60%), por catéter telescopado a ciegas (4; 20%), por catéter telescopado guiado por broncoscopio (3; 15%), y mediante lavados broncoalveolares obtenidos mediante broncoscopia (1; 5%).

### 1.3.3 Factores de riesgo

Analizamos los factores de riesgo preoperatorios, intraoperatorios y del postoperatorio inmediato para el desarrollo de NAVM (tabla 20). Usamos un análisis univariante para encontrar las condiciones que se asociaban de una forma significativa con el desarrollo de NAVM.

Las variables preoperatorias que se asociaron con NAVM fueron las siguientes: UCI mixta (RR = 2,8), enfermedad vascular periférica (RR = 3,0), insuficiencia renal (RR = 7,9), y ASA > 3 (RR = 3,5).

Entre las variables quirúrgicas, las siguientes se asociaron con el desarrollo de NAVM: necesidad de soporte inotrópico en la desconexión del



by-pass cardiopulmonar (RR = 15,0), necesidad de balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC) (RR = 5,5), cirugía realizada sobre la aorta ascendente (RR = 9,7), y duración de la cirugía.

Los factores del postoperatorio inmediato asociados con el desarrollo de NAVM fueron los siguientes: número de unidades de sangre transfundidas, la necesidad de reintervención por sangrado o taponamiento (RR = 12,3) y los días de VM hasta la aparición de la NAVM.

**Tabla 20: Factores de riesgo perioperatorios**

<b>Característica</b>	<b>NAVM (%) (n = 20)</b>	<b>No NAVM (%) (n = 951)</b>	<b>Riesgo relativo (IC 95%)</b>	<b>Valor de P</b>
UCI mixta	12 (60)	330 (34,7)	2,8 (1,1-6,9)	0,02
Enf. vascular periférica	8 (40)	171 (18)	3,0 (1,2-7,5)	0,01
Nefropatía	4 (20)	29 (3)	7,9 (2,5-25,2)	0,004
ASA > 3	12 (60)	286 (30)	3,5 (1,4-8,6)	0,006
Uso de inotrópicos	20 (100)	554 (58,3)		< 0,001
Necesidad BIAC	5 (25)	54 (5,7)	5,5 (1,9-15,8)	0,005
Cirugía aorta ascendente	6 (30)	40 (4,2)	9,7 (3,5-26,7)	0,001
Mediana duración cirugía (min) (RIC)	287 (262-403)	210 (170-260)		< 0,001
Nº u. sangre transf. Media (DS)	16,8 ± 19,5	2,1 ± 4,4		< 0,001
Necesidad de reintervención	9 (45)	59 (6,2)	12,3 (4,9-31)	< 0,001
Mediana días de VM (RIC)	9,5 (5-29)	1 (1-1)		< 0,001

En el análisis multivariante se realizaron 2 modelos. En el primer modelo no se incluyó como variable los días de VM y los predictores de riesgo independientes para el desarrollo de NAVM fueron los siguientes: cirugía sobre aorta ascendente (Odds ratio [OR] = 6,22; IC 95% = 1,69-22,89), nº de unidades de sangre transfundidas (OR = 1,08 por unidad de sangre transfundida; IC 95% = 1,04-1,13) y necesidad de reintervención por sangrado o taponamiento (OR = 6,65; IC 95% = 2,10-21,01).

En el 2º modelo en el que se incluyeron los días de VM, se obtuvieron las siguientes variables como predictores de riesgo independiente para el desarrollo de NAVM: necesidad de reintervención (OR = 11,97; IC 95% = 2,76-51,81) y días de VM (OR = 1.41 por día de VM; IC 95% = 1.24-1.61).

#### 1.3.4 Tratamiento

La información sobre el tratamiento antibiótico instaurado estuvo disponible en 19 de los 20 episodios de NAVM.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico hasta el inicio de la terapia fue clasificado como: < de 8 horas (9/19; 47,4%), de 8 a 24 horas (9/19; 47,4%) y > de 48 horas (1/19; 5,2%).

El tratamiento empírico consistió en un antibiótico en 12 pacientes (63,2%), dos en 5 pacientes (26,3%) y más de dos en 2 pacientes (10,5%). Fue necesaria una modificación de la terapia empírica en 10 pacientes (52,6%) y las causas para esta modificación fueron las siguientes: debido a los datos microbiológicos (5 pacientes), ausencia de respuesta clínica (3 pacientes) o a ambos motivos (2 pacientes).

La terapia empírica fue considerada adecuada en 13 pacientes (68,4%). La terapia definitiva consistió en un fármaco en 6 pacientes (31,6%), 2 fármacos en 8 pacientes (42,1%) y más de 2 en 5 pacientes (26,3%).

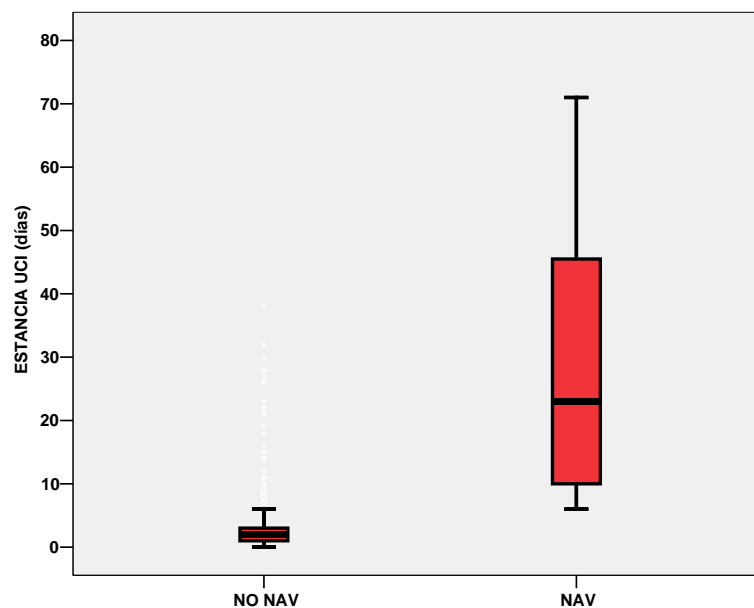
#### 1.3.5 Evolución

La mediana de días de estancia en UCI fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en pacientes con NAVM que en aquellos que no la presentaron (23 vs 2 días) (figura 7).

La mortalidad global de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor en este estudio fue del 3% (29 de 971). La mortalidad fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en los pacientes con NAVM (35% vs 2,3%). La mortalidad se consideró relacionada con la NAVM en 4 de los 29

éxitus, lo que hace a la NAVM responsable del 13,8% de los episodios de muerte que ocurrieron en las UCIs tras cirugía cardíaca.

**Figura 7: Estancia en UCI.** La línea horizontal dentro de la caja es la mediana. La caja representa los percentiles 25 y 75 y las líneas horizontales inferiores y superiores el intervalo de confianza del 10% y 90%.



Mediante un análisis multivariante se encontraron las siguientes variables como predictores de riesgo independientes para mortalidad: enfermedad vascular periférica (OR = 3,35; IC 95% = 1,46-7,67), necesidad de BIAC (OR = 8,21; IC 95% = 3,38-19,94), y necesidad de reintervención (OR = 3,46; IC 95% = 1,29-9,26). La NAVM fue también un predictor de riesgo independiente para mortalidad (OR = 8,62; IC 95% = 2,63-28,26).

## **2 DISCUSIÓN**

### **2.1 Incidencia de infección nosocomial y de NAVM**

Este estudio muestra que la infección nosocomial es un problema frecuente en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que la NAVM es la principal causa de infección en el postoperatorio de estos pacientes.

Las cifras de incidencia de infecciones nosocomiales en UCIs generales varían del 9 al 37%, lo que se debe principalmente al tipo y severidad de población estudiada así como a las definiciones utilizadas (384, 385). Las cifras publicadas en series limitadas de pacientes sometidos a cirugía cardíaca varían del 9 al 45%, dependiendo también del tipo de cirugía realizada (27, 29).

La NAVM es la infección nosocomial más frecuente en UCIs generales (2, 3). Se trata también de la principal causa de infección postoperatoria tras cirugía cardíaca. En nuestro estudio, la cifra global del 2,1% fue más baja que la encontrada en estudios con pacientes similares (14, 21, 29), y es comparable con aquellas publicadas en otros estudios (34, 209).

Según los datos del NNIS publicados en el 2004 la mediana de episodios de NAVM en 47 UCIs de cirugía cardiotorácica fue de 6,3 (RIC: 2,9-12,6) por 1000 días de VM (16). El resultado encontrado en nuestro estudio de 13,9 está por encima del percentil 75, lo que por tanto haría que se considerase una cifra alta, pero hay que tener en cuenta que el NNIS no informa sobre la proporción de cirugías cardíacas y torácicas y generalmente el paciente sometido a cirugía torácica suele ser de menor riesgo que el de cardíaca.

## 2.2 Etiología

Los microorganismos responsables de la NAVM varían considerablemente de acuerdo a las características de los pacientes en los distintos tipos de UCIs, la estancia hospitalaria y los días de intubación.

Los patógenos más comunes son *Pseudomonas aeruginosa* (24%), *Staphylococcus aureus* (20%) y Enterobacterias (14%) (81). La mayoría de los estudios realizados en cirugía cardíaca confirman esta etiología (21, 29, 209). En el trabajo de Kollef sobre 59 episodios de NAVM en 605 pacientes sometidos a cirugía cardíaca el grupo más frecuente de microorganismos fue el de enterobacterias, siendo el microorganismo aislado más frecuente *Pseudomonas aeruginosa* (9 casos) pero seguido muy de cerca por microorganismos del grupo de las enterobacterias (8 casos *Enterobacter* spp., 7 casos *Serratia marcescens*). Estos datos concuerdan con los encontrados en este trabajo.

La incidencia de NAVM polimicrobiana varía según los estudios de un 13% a un 55% (11, 210, 211). En nuestro trabajo el 25% de las NAVM tuvieron un carácter polimicrobiano.

## 2.3 Factores de riesgo

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca varios factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de infección respiratoria. Ninguno de ellos se repite de forma uniforme en todos los estudios. La duración de la ventilación mecánica, la necesidad de reintubación, la presencia de sonda nasogástrica, la transfusión de 3 o más derivados hemáticos, la enfermedad ulcerosa, clase NYHA  $\geq 3$ , la administración empírica de antibióticos de amplio espectro, la presencia de fallo multiorgánico, el tipo de cirugía, el sexo femenino, la edad mayor de 60 años, la posición supina durante las primeras 24 horas en la UCI,

un APACHE alto al ingreso y la presencia de EPOC previa son algunos de los que presentan una asociación en estos estudios (14, 18, 21, 27, 29, 32, 33).

Algunos de estos predictores de riesgo fueron confirmados en este estudio, en particular, las necesidades transfusionales y el tipo de cirugía. Al mismo tiempo, nuestro estudio subraya otro factor de riesgo como es la necesidad de reintervención por hemorragia o por taponamiento cardiaco en el periodo postoperatorio inmediato.

Nuestro estudio fue orientado a encontrar variables preoperatorias, intraoperatorias y del postoperatorio inmediato que fueran susceptibles de intervención en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca mayor. Debido a esta razón, decidimos realizar un modelo en el que no se incluía como variable “días de VM” de cara a no infravalorar otras variables sobre las que se pudiera actuar de forma más precoz. En el 2º modelo, tras incluir los días de VM, las necesidades transfusionales perdieron significación estadística.

La relación entre la transfusión de derivados sanguíneos y la infección posquirúrgica ha sido señalada en varios estudios (28, 313-315, 400, 401). Parece existir una relación directa entre el número de unidades transfundidas y el desarrollo de infecciones posquirúrgicas. En el estudio de Leal Noval la transfusión de más de 4 derivados sanguíneos se asoció de forma significativa con el desarrollo de NAVM (28). La inmunomodulación producida por la transfusión da lugar a un aumento en el número de células T supresoras, una disminución en la función de las células natural-killer junto con una disminución en la función de los macrófagos y monocitos que podría justificar la mayor probabilidad de infección. Sin embargo es difícil separar cual es el papel de la inmunosupresión inducida por la transfusión de la producida por la propia cirugía y la anemia aguda. Por ello, varios estudios han enfatizado la necesidad de mejorar los criterios de transfusión en pacientes críticos (402, 403) y han sido propuestas guías de práctica clínica para la transfusión y ahorro de sangre en cirugía cardiaca (404).

En general, si consideramos los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infección respiratoria, vemos que existen pocas posibilidades de actuación sobre ellos. Los factores únicamente modulables serían la duración de la ventilación mecánica y la transfusión. En general se debería intentar la extubación lo más precozmente posible ya que así disminuiría mucho el riesgo de infección respiratoria. Sin embargo esta extubación debe realizarse con un suficiente margen de seguridad que no obligue a la reintubación, ya que esta se asocia también con una mayor incidencia de infección. Las estrategias encaminadas a una extubación precoz tendrán como objetivo minimizar los efectos de la sedación mediante su interrupción diaria, y por otro lado, acelerar el “destete” de la VM mediante el uso de protocolos (227-230). Como ya se ha comentado previamente es necesario crear unas recomendaciones para mejorar los criterios de transfusión en pacientes críticos.

Debido a las pocas variables susceptibles de intervención, en nuestra opinión, el uso de forma preventiva de antimicrobianos debería ser explorado como una de las intervenciones que potencialmente podrían evitar la aparición de NAVM en los pacientes de alto riesgo. Se sabe, que el tratamiento empírico inadecuado está asociado con un incremento de la mortalidad relacionada con la NAVM. Singh y col. demostraron que la administración profiláctica de ciprofloxacino durante 3 días en pacientes con sospecha de NAVM tuvo un impacto muy favorable sobre el coste y el tiempo total de uso de antibióticos, y redujo la tasa de sobreinfecciones y la aparición de resistencias (121). Además, el uso de la descontaminación oral durante 3 días con cefotaxima o con ceftriaxona, ha demostrado también el potencial beneficio de la terapia antimicrobiana preventiva en pacientes con alto riesgo de desarrollar NAVM (405, 406). Otras potenciales medidas preventivas incluyen la aspiración subglótica de secreciones (243) o el uso de tubos recubiertos de poliuretano (237).

## **2.4 Evolución**

La mortalidad de los pacientes que desarrollan NAVM tras cirugía cardiaca mayor puede llegar a ser del 16-75% (21, 29, 209), pero muchos pacientes críticos que desarrollan una NAVM fallecen debido a su enfermedad de base y no por la propia neumonía. En nuestro estudio la tasa cruda de mortalidad en los pacientes con NAVM fue del 35% y los médicos que los atendían atribuyeron un exceso de mortalidad del 13,8% a la NAVM. Sin embargo, debe señalarse que debido a la múltiple comorbilidad que presentan estos pacientes, la atribución de mortalidad atribuible a la NAVM debería ser interpretada con precaución.

## **2.5 Limitaciones**

Deben señalarse algunas limitaciones de este estudio. Los países y hospitales no fueron seleccionados de forma aleatorizada por lo que hay países que están más representados. Sin embargo, este estudio incluye 25 centros de 8 países europeos y constituye a nuestro entender la mejor manera disponible de estimar la dimensión de este problema.

Por otro lado, el número de pacientes con NAVM es relativamente bajo. Sin embargo, nuestra población de estudio incluye casi 1000 pacientes que fueron incluidos de forma prospectiva durante el mes que duró el estudio.



---

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. El 9,9% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en Europa presentaron una o más infecciones nosocomiales
2. La NAVM fue la infección nosocomial más frecuente, seguida por la infección de herida quirúrgica, la bacteriemia relacionada con catéter, la mediastinitis, la infección del tracto urinario y la endocarditis nosocomial.
3. La infección nosocomial fue la responsable del 22% de todas las muertes que ocurrieron tras cirugía cardíaca mayor en Europa.
4. La mayoría de los centros participantes (65%) obtuvieron las muestras respiratorias para el diagnóstico etiológico mediante técnicas no broncoscópicas.
5. La mayoría de las unidades (59%) utilizaron antibióticos de amplio espectro con posterior “desescalada” tras el resultado definitivo de los cultivos
6. La prevalencia global de infección nosocomial en UCI tras cirugía cardíaca fue del 26,8%. Las infecciones del tracto respiratorio inferior estuvieron presentes en el 15,3% de los pacientes y representaron el 57% de todas las infecciones.
7. Nuestro estudio muestra una tasa baja de seguimiento de ciertas medidas que potencialmente previenen la aparición de NAVM.
8. En el estudio prospectivo realizado durante un mes, el 4,4% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca presentaron una o más infecciones.

9. La incidencia de NAVM en pacientes sometidos a cirugía cardíaca fue de un 2,1 %. La densidad de incidencia de NAVM fue de 13,9 episodios/1000 dVM. La incidencia se elevó al 28,8% en los pacientes que requirieron ventilación mecánica durante más de 72 horas.
10. Los microorganismos más frecuentemente causantes de NAVM fueron: Enterobacterias (45%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), SAMR (10%), *Haemophilus influenzae* (10%), *Serratia spp.* (10%), y una miscelánea de otros microorganismos. La NAVM fue polimicrobiana en el 25% de los episodios.
11. Los predictores de riesgo independiente para el desarrollo de NAVM fueron los días de VM y la necesidad de reintervención por sangrado. En el modelo sin inclusión como variable de los días de VM además de la necesidad de reintervención aparecen como predictores de riesgo la cirugía de aorta ascendente y el número de unidades de sangre transfundidas.
12. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron NAVM (35% vs 2,3%). Además, la NAVM fue un predictor de riesgo independiente para mortalidad (OR= 8,62, IC = 2,63-28,26)

---

# **PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Esta tesis doctoral, ha permitido la publicación de tres artículos:

Bouza E, **Hortal J**, Muñoz P, Perez MJ, Riesgo MJ, Hiesmayr M. Infections following major heart surgery in European intensive care units: there is room for improvement (ESGNI 007 Study). **J Hosp Infect** 2006;63 (4):399-405.

Bouza E, **Hortal J**, Muñoz P, Pascau J, Perez MJ, Hiesmayr M, et al. Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: a one-day European prevalence study (ESGNI-008). **J Hosp Infect** 2006;64 (3):224-230

**Hortal J**, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, and Bouza E. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. **Crit Care** 2009;13 (3):R80

Esta tesis doctoral ha servido de base para el inicio de una línea de investigación con la siguiente producción científica hasta el momento:

Bouza E, Perez MJ, Muñoz P, Rincon C, Barrio JM, **Hortal J**. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. **Chest** 2008;134 (5):938-46.

Emilio Bouza, María Jesús Pérez, Patricia Muñoz, Cristina Rincón, José María Barrio, and **Javier Hortal**. Perioperative Epidural Analgesia and Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. Response. **Chest** July 2009 136 (1):322-323

Muñoz P, **Hortal J**, Giannella M, Barrio JM, Rodriguez-Creixems M, Perez MJ, et al. Nasal carriage of *S. aureus* increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. **J Hosp Infect** 2008;68 (1):25-31.

**Hortal, J.**, M. Giannella, M. J. Perez, J. M. Barrio, M. Desco, E. Bouza, and P. Muñoz. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. ***Intensive Care Med*** 2009 35 (9):1518-25

María Jesús Pérez, Patricia Muñoz, **Javier Hortal**, José María Barrio, Cristina Rincón, Emilia Cercenado, Emilio Bouza. Anticipative treatment of Ventilator Associated Pneumonia (VAP) in high-risk patients following Major Heart Surgery (MHS): Dubious efficacy and potential risks. Actualmente en revisión por **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**.



## Infections following major heart surgery in European intensive care units: there is room for improvement (ESGNI 007 Study)

E. Bouza<sup>a</sup>, J. Hortal<sup>b,\*</sup>, P. Muñoz<sup>a</sup>, M.J. Pérez<sup>b</sup>, M.J. Riesgo<sup>b</sup>, M. Hiesmayr<sup>c</sup> on behalf of the European Study Group on Nosocomial Infections and the European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists

<sup>a</sup> *Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain*

<sup>b</sup> *Anaesthesia Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain*

<sup>c</sup> *Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia and Intensive Care Department, University Hospital AKH, Vienna, Austria*

Received 14 November 2005; accepted 1 March 2006

Available online 15 June 2006

### KEYWORDS

Heart surgery;  
Nosocomial infection;  
Ventilator-associated  
pneumonia

**Summary** Patients undergoing major heart surgery (MHS) may be at increased risk for nosocomial infections. To assess the incidence and type of infections in MHS patients in European intensive care units (ICUs) and their quality of care, a questionnaire was sent to a selection of MHS ICUs in Europe. Seventeen hospitals from seven European countries participated. Overall, 53% of the ICUs received patients only for MHS and the other 47% were mixed. During the study period, 11 915 patients underwent MHS and 1181 (9.9%) developed one or more nosocomial infections. Ventilator-associated pneumonia (VAP) was the most common infection [median 3.8%; interquartile range (IQR) 1.8–4.9], followed by surgical wound infection (median 1.6%; IQR 0.8–2.3), catheter-related bloodstream infection (median 1.3%; IQR 0.8–2.1), mediastinitis (median 1.1%; IQR 0.4–1.6), urinary tract infection (median 0.6; IQR 0.4–1.4) and nosocomial endocarditis (median 0.2%; IQR 0.0–0.9). Median mortality was 4.7% (IQR 2.7–8.4) and median infection-related mortality was 1% (IQR 0.5–2.7). Regarding VAP, 18% of the ICUs did not routinely pursue a diagnosis. Microbiological information was quantitative in 35% of cases and exclusively qualitative in 65%

\* Corresponding author. Address: Department of Anaesthesia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. Tel.: +34 915868371; fax: +34 915868369.

E-mail address: [fcojavier.hortal@madrid.org](mailto:fcojavier.hortal@madrid.org)



## Postoperative infections after major heart surgery and prevention of ventilator-associated pneumonia: a one-day European prevalence study (ESGNI-008)<sup>☆</sup>

E. Bouza<sup>a</sup>, J. Hortal<sup>b,\*</sup>, P. Muñoz<sup>a</sup>, J. Pascau<sup>c</sup>, M.J. Pérez<sup>b</sup>,  
M. Hiesmayr<sup>d</sup> on behalf of the European Study Group on Nosocomial  
Infections and the European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists

<sup>a</sup> *Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas-VIH, Hospital General Universitario 'Gregorio Marañón', Madrid, Spain*

<sup>b</sup> *Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital General Universitario 'Gregorio Marañón', Madrid, Spain*

<sup>c</sup> *Laboratorio Imagen Médica, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario 'Gregorio Marañón', Madrid, Spain*

<sup>d</sup> *Department of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital AKH, Vienna, Austria*

Received 21 March 2006; accepted 15 June 2006

Available online 22 August 2006

### KEYWORDS

Intensive care unit;  
Major heart surgery;  
Nosocomial infection;  
Prevention; Risk  
factors; Ventilator-  
associated pneumonia;  
Cardiovascular  
surgery; Cardiac  
surgery

**Summary** Few data have been published on the prevalence of postoperative infection in patients undergoing major heart surgery (MHS). The degree of compliance with standard measures used to prevent them is unknown. This study assessed the prevalence of infections, particularly ventilator-associated pneumonia (VAP), in patients undergoing MHS in 42 institutions from 13 European countries. On the study day, there were 321 postoperative MHS patients, of whom 164 (51%) were mechanically ventilated. The overall prevalence of infection was 26.8%. Lower respiratory tract infections represented 57% of all the infections present on the study day. Other infections included intravenous-catheter-related

<sup>☆</sup> This study was partially presented as an abstract (Abstract K-128) at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 2003, Chicago, USA. Appendix 1 lists the authors of ESGNI-008.

\* Corresponding author. Address: Department of Anaesthesia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. Tel.: +34915868371; fax: +34915868369.

E-mail address: [fcojavier.hortal@madrid.org](mailto:fcojavier.hortal@madrid.org)



## Research

## Open Access

**Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe**

Javier Hortal<sup>1</sup>, Patricia Muñoz<sup>2,6</sup>, Gregorio Cuerpo<sup>3</sup>, Hector Litvan<sup>4</sup>, Peter M Rossee<sup>5</sup>, Emilio Bouza<sup>2,6</sup> for the European Study Group on Nosocomial Infections and for the European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists

<sup>1</sup>Anaesthesia Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo 46 – 28007 Madrid, Spain

<sup>2</sup>Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo 46 – 28007 Madrid, Spain

<sup>3</sup>Cardiac Surgery Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo 46 – 28007 Madrid, Spain

<sup>4</sup>Anaesthesia Department. Hospital Sant Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret, 167 – 08025 Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Anaesthesia and Critical Care Department. Thoraxcenter Amphia. Galderseweg 81 – 4836AE Breda, Holland

<sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Fundación Caubet-Cimera, Recinto Hospital Joan March, Carretera Soller Km 12, 07110, Bunyola, Mallorca, Spain

Corresponding author: Javier Hortal, [fcojavier.ortal@madrid.org](mailto:fcojavier.ortal@madrid.org)

Received: 24 Oct 2008 Revisions requested: 19 Nov 2008 Revisions received: 7 Mar 2009 Accepted: 22 May 2009 Published: 22 May 2009

Critical Care 2009, 13:R80 (doi:10.1186/cc7896)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/13/3/R80>

© 2009 Hortal et al.; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Abstract**

**Introduction** Patients undergoing major heart surgery (MHS) represent a special subpopulation at risk for nosocomial infections. Postoperative infection is the main non-cardiac complication after MHS and has been clearly related to increased morbidity, use of hospital resources and mortality. Our aim was to determine the incidence, aetiology, risk factors and outcome of ventilator-associated pneumonia (VAP) in patients who have undergone MHS in Europe.

**Methods** Our study was a prospective study of patients undergoing MHS in Europe who developed suspicion of VAP. During a one-month period, participating units submitted a protocol of all patients admitted to their units who had undergone MHS.

**Results** Overall, 25 hospitals in eight different European countries participated in the study. The number of patients intervened for MHS was 986. Fifteen patients were excluded because of protocol violations. One or more nosocomial infections were detected in 43 (4.4%) patients. VAP was the most frequent nosocomial infection (2.1%; 13.9 episodes per

1000 days of mechanical ventilation). The microorganisms responsible for VAP in this study were: *Enterobacteriaceae* (45%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (10%) and a range of other microorganisms. We identified the following significant independent risk factors for VAP: ascending aorta surgery (odds ratio (OR) = 6.22; 95% confidence interval (CI) = 1.69 to 22.89), number of blood units transfused (OR = 1.08 per unit transfused; 95% CI = 1.04 to 1.13) and need for re-intervention (OR = 6.65; 95% CI = 2.10 to 21.01). The median length of stay in the intensive care unit was significantly longer ( $P < 0.001$ ) in patients with VAP than in patients without VAP (23 days versus 2 days). Death was significantly more frequent ( $P < 0.001$ ) in patients with VAP (35% versus 2.3%).

**Conclusions** Patients undergoing aortic surgery and those with complicated post-intervention courses, requiring multiple transfusions or re-intervention, constitute a high-risk group probably requiring more active preventive measures.

CABG: coronary artery bypass grafting; CI: confidence interval; CPB: cardiopulmonary bypass; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ESGNI: European Study Group of Nosocomial Infection; EWCI: European Working Party of Cardiothoracic Intensivists; FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; MHS: major heart surgery; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio; PaO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen; RR: relative risk; SD: standard deviation; VAP: ventilator-associated pneumonia.

---

# BIBLIOGRAFÍA

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Hubmayr RD, Burchardi H, Elliot M, Fessler H, Georgopoulos D, Jubran A, et al. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia--Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med.* 2002 Nov;28 (11):1521-36.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999 May;27 (5):887-92.
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama.* 1995 Aug 23-30;274 (8):639-44.
4. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med.* 1993;19 (5):256-64.
5. Cross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med.* 1981;70 (3):681-5.
6. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993 Feb;14 (2):73-80.
7. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sep 15;129 (6):433-40.
8. Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Med.* 2003 Nov;29 (11):2086-9.
9. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, van der Geest S, De Leeuw PW, van Tiel FH, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Dec;156 (6):1820-4.
10. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988;93 (2):318-24.
11. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139 (4):877-84.
12. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142 (3):523-8.
13. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1986 May;133 (5):792-6.

14. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincon-Ferrari MD, Ordonez-Fernandez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28 (4):935-40.
15. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002 Dec;122 (6):2115-21.
16. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004 Dec;32 (8):470-85.
17. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerda E. [National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005]. *Med Intensiva*. 2007 Jan-Feb;31 (1):6-17.
18. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *Jama*. 1993 Oct 27;270 (16):1965-70.
19. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan;153 (1):158-62.
20. Beck-Sague CM, Sinkowitz RL, Chinn RY, Vargo J, Kaler W, Jarvis WR. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive-care-unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Jun;17 (6):374-6.
21. Bouza E, Perez A, Munoz P, Jesus Perez M, Rincon C, Sanchez C, et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: A prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med*. 2003 Jul;31 (7):1964-70.
22. Rezende EM, Couto BR, Starling CE, Modena CM. Prevalence of nosocomial infections in general hospitals in Belo Horizonte. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998 Nov;19 (11):872-6.
23. Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg*. 1998 Mar;164 (3):217-22.
24. Gol MK, Karahan M, Ulus AT, Erdil N, Iscan Z, Karabiber N, et al. Bloodstream, respiratory, and deep surgical wound infections after open heart surgery. *J Card Surg*. 1998 Jul;13 (4):252-9.
25. Stahle E, Tammelin A, Bergstrom R, Hambreus A, Nystrom SO, Hansson HE. Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Jun;11 (6):1146-53.
26. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81 (1):397-404.
27. Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rabasa JM, Revuelta JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Oct;112 (4):908-13.
28. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001 May;119 (5):1461-8.

29. Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest*. 1997 Sep;112 (3):666-75.
30. Dagan O, Cox PN, Ford-Jones L, Ponsonby J, Bohn DJ. Nosocomial infection following cardiovascular surgery: comparison of two periods, 1987 vs. 1992. *Crit Care Med*. 1999 Jan;27 (1):104-8.
31. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006 Nov 22;296 (20):2460-6.
32. Gaynes R, Bizek B, Mowry-Hanley J, Kirsh M. Risk factors for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg*. 1991 Feb;51 (2):215-8.
33. Zickman B, Sablotzki A, Fussle R, Gorlach G, Hempelmann G. Perioperative microbiologic monitoring of tracheal aspirates as a predictor of pulmonary complications after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jun;111 (6):1213-8.
34. Simsek S, Yurtseven N, Gercekogalu H, Izgi F, Sohtorik U, Canik S, et al. Ventilator-associated pneumonias in a cardiothoracic surgery centre postoperative intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001 Apr;47 (4):321-4.
35. Carrel T, Schmid ER, von Segesser L, Vogt M, Turina M. Preoperative assessment of the likelihood of infection of the lower respiratory tract after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Apr;39 (2):85-8.
36. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Sep;142 (3):523-8.
37. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med*. 1987 Nov 26;317 (22):1376-82.
38. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Feb;135 (2):426-32.
39. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan;153 (1):343-9.
40. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jul;154 (1):116-23.
41. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E, Munoz Marco J, Villuendas Uson MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001 Feb;29 (2):304-9.
42. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *Jama*. 1996 Mar 20;275 (11):866-9.
43. Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, Aranda Leon A, Blanco Lopez J, Julia-Serda G, Cabrera Navarro P, et al. Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the

initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J.* 1996 Jan;9 (1):37-41.

44. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest.* 1995 Dec;108 (6):1655-62.

45. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1818-24.

46. Randle CJ, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia. *Chest.* 1996;109:457-61.

47. Rello J, Valles J, Jubert P, Ferrer A, Domingo C, Mariscal D, et al. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis.* 1995 Aug;21 (2):310-4.

48. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35 (9):2064-70.

49. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1993;104 (4):1230-5.

50. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Apr;159 (4 Pt 1):1249-56.

51. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodriguez A, et al. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2008 Dec;134 (6):1208-16.

52. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jul;154 (1):91-7.

53. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003 May;31 (5):1312-7.

54. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect.* 1996 Mar;11 (1):32-53.

55. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *Jama.* 1998 Mar 11;279 (10):781-7.

56. Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 1995 Feb 1;122 (3):179-86.

57. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152 (1):137-41.

- 
58. Koerner RJ. Contribution of endotracheal tubes to the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect.* 1997 Feb;35 (2):83-9.
59. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol.* 1989 Sep;27 (9):2014-8.
60. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999 Oct;25 (10):1072-6.
61. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, Papas J, Fein AM. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest.* 1989 Jan;95 (1):155-61.
62. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Nov;156 (5):1647-55.
63. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med.* 1995 Apr;21 (4):365-83.
64. Kanehisa J, Doi S, Yamanaka T, Takeuchi H. Salivary fibronectin in man: an immunoblotting, radioimmunoassay and immunohistochemical study. *Arch Oral Biol.* 1991;36 (4):265-72.
65. Dal Nogare AR, Toews GB, Pierce AK. Increased salivary elastase precedes gram-negative bacillary colonization in postoperative patients. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Mar;135 (3):671-5.
66. Ayars GH, Altman LC, Fretwell MD. Effect of decreased salivation and pH on the adherence of *Klebsiella* species to human buccal epithelial cells. *Infect Immun.* 1982 Oct;38 (1):179-82.
67. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Geest S, van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152 (6 Pt 1):1825-34.
68. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 1996 Aug;9 (8):1729-35.
69. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1997 Mar;24 (3):309-19.
70. Young PJ, Ridley SA. Ventilator-associated pneumonia. Diagnosis, pathogenesis and prevention. *Anaesthesia.* 1999 Dec;54 (12):1183-97.
71. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1992;20:740-5.
72. Fourrier F, Duvivier D, Boutigny H, Roussel-Delvallez M. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998;26:301-8.

- 
73. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150 (3):776-83.
74. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Jul;15 (7):533-44.
75. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis*. 1984;129 (4):625-8.
76. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000 Apr;117 (4 Suppl 2):186S-7S.
77. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999 Oct;116 (4):1075-84.
78. Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? *Crit Care Med*. 1991 Jun;19 (6):763-9.
79. Hernandez C, el-Ebiary M, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Monton C, Torres A. Relationship between ventilator-associated pneumonia and intramucosal gastric pH: a case-control study. *J Crit Care*. 1996 Sep;11 (3):122-8.
80. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004 Mar 26;53 (RR-3):1-36.
81. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165 (7):867-903.
82. Lode HM, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H. Nosocomial pneumonia in the critical care unit. *Crit Care Clin*. 1998 Jan;14 (1):119-33.
83. Craven DE, Steger KA. Hospital-acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997 Nov;18 (11):783-95.
84. Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 15;38 (8):1141-9 Epub 2004 Mar 30.
85. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Wolff M, et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31 (4):1102-7.
86. Lynch JP, 3rd. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest*. 2001 Feb;119 (2 Suppl):373S-84S.
87. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*. 2001 Aug;120 (2):555-61.
88. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med*. 1992 Aug;93 (2):135-42.



- 
89. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997 Sep;112 (3):765-73.
90. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Jr., Meduri GU, Steere EL, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158 (6):1839-47.
91. Croce MA, Tolley EA, Fabian TC. A formula for prediction of posttraumatic pneumonia based on early anatomic and physiologic parameters. *J Trauma*. 2003 Apr;54 (4):724-9; discussion 9-30.
92. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159 (6):1742-6.
93. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 1999 Feb 25;340 (8):627-34.
94. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med*. 1991 Sep 16;91 (3B):179S-84S.
95. Official Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171 (4):388-416.
96. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002 Jul;122 (1):262-8.
97. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111 (3):676-85.
98. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama*. 2007 Apr 11;297 (14):1583-93.
99. Gallego M, Valles J, Rello J. New perspectives in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 1997 Mar;3 (2):116-9.
100. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996 May;22 (5):387-94.
101. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998 Feb;113 (2):412-20.
102. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Feb;157 (2):371-6.
103. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul;156 (1):196-200.

104. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 18;132 (8):621-30.
105. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV, Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest.* 1992 Nov;102 (5 Suppl 1):553S-6S.
106. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest.* 1993 Feb;103 (2):547-53.
107. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999 Oct;54 (10):867-73.
108. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008;12 (2):R56.
109. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG, Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest.* 1981;80 (3):254-8.
110. Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000 Apr;117 (4 Suppl 2):191S-4S.
111. Torres A, el-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Feb;149 (2 Pt 1):324-31.
112. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152 (2):550-6.
113. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med.* 1992 Apr 1;116 (7):540-3.
114. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991 May;143 (5 Pt 1):1121-9.
115. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152 (6 Pt 1):1982-91.
116. Croce MA, Swanson JM, Magnotti LJ, Claridge JA, Weinberg JA, Wood GC, et al. The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. *J Trauma.* 2006 Mar;60 (3):523-7; discussion 7-8.
117. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 15;168 (2):173-9.

- 
118. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. *Intensive Care Med.* 2000 Jan;26 (1):20-30.
119. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004 May;30 (5):844-52.
120. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HC, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med.* 2004 Feb;30 (2):217-24.
121. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162 (2 Pt 1):505-11.
122. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control.* 1988 Jun;16 (3):128-40.
123. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jr., Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1994 Jul;106 (1):221-35.
124. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Oct;146 (4):1059-66.
125. Beydon L, Saada M, Liu N, Becquemin JP, Harf A, Bonnet F, et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery? A comparison with computed tomography scan. *Chest.* 1992;102 (6):1697-703.
126. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992 Feb;101 (2):458-63.
127. Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis JV, Jennings SG, Arheart KL, Wunderink RG, et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology.* 1993;188 (2):479-85.
128. Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest.* 1994 Mar;105 (3):885-7.
129. Chastre J, Combes A, Luyt CE. The invasive (quantitative) diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005 Jun;50 (6):797-807; discussion -12.
130. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* 2004 Jul;30 (7):1319-26 Epub 2004 Apr 20.
131. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jul;162 (1):119-25.
132. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and

outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28 (8):2737-41.

133. Wood AY, Davit AJ, 2nd, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, et al. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J Trauma*. 2003 Nov;55 (5):825-34.

134. Valencia Arango M, Torres Marti A, Insausti Ordenana J, Alvarez Lerma F, Carrasco Joaquin N, Herranz Casado M, et al. [Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study]. *Arch Bronconeumol*. 2003 Sep;39 (9):394-9.

135. Wu CL, Yang D, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest*. 2002 Aug;122 (2):662-8.

136. Fangio P, Rouquette-Vincenti I, Rousseau JM, Soullie B, Brinquin L. [Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective comparison of the telescoping plugged catheter with the endotracheal aspirate]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002 Mar;21 (3):184-92.

137. Bergmans DC, Bonten MJ, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. *J Clin Microbiol*. 1997 Mar;35 (3):796-8.

138. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el-Ebiary M, Gonzalez J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147 (4):952-7.

139. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Kaneer L, Read RA. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma*. 1993;35 (4):512-7.

140. Woske HJ, Roding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care*. 2001;5 (3):167-73.

141. Aucar JA, Bongera M, Phillips JO, Kamath R, Metzler MH. Quantitative tracheal lavage versus bronchoscopic protected specimen brush for the diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am J Surg*. 2003 Dec;186 (6):591-6.

142. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117 (4 Suppl 2):195S-7S.

143. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152 (1):241-6.

144. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Nevriere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151 (6):1878-88.

145. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000 Apr;117 (4 Suppl 2):198S-202S.

146. Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, Gibert C, et al. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest*. 1997 Feb;111 (2):411-8.

- 
147. Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Rey A, Martin-Gonzalez JC, Cabrera-Navarro P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1994 Sep;106 (3):889-94.
148. Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, Vaury P, Carlet J. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. *Chest*. 1995 Dec;108 (6):1632-9.
149. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 1995 Dec;21 (Suppl 3):S226-37.
150. Casetta M, Blot F, Antoun S, Leclercq B, Tancrede C, Doyon F, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in cancer patients undergoing mechanical ventilation: a prospective comparison of the plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Chest*. 1999 Jun;115 (6):1641-5.
151. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143 (5 Pt 1):1055-61.
152. Campbell GD, Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000 Apr;117 (4 Suppl 2):207S-11S.
153. Bello S, Tajada A, Chacon E, Villuendas MC, Senar A, Gascon M, et al. "Blind" protected specimen brushing versus bronchoscopic techniques in the aetiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 1996 Jul;9 (7):1494-9.
154. Johanson W, Pierce A, Sandford J, Thomas G. Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med*. 1972;77:701-6.
155. Papazian L, Martin C, Albanese J, Saux P, Charrel J, Gouin F. Comparison of two methods of bacteriologic sampling of the lower respiratory tract: a study in ventilated patients with nosocomial bronchopneumonia. *Crit Care Med*. 1989;17 (5):461-4.
156. Pollock ea. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol*. 1983;17:255-9.
157. Hedemark LL, Kronenberg RS, Rasp FL, Simmons RL, Peterson PK. The value of bronchoscopy in establishing the etiology of pneumonia in renal transplant recipients. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126 (6):981-5.
158. Lorch DG, Jr., John JF, Jr., Tomlinson JR, Miller KS, Sahn SA. Protected transbronchial needle aspiration and protected specimen brush in the diagnosis of pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136 (3):565-9.
159. Rodriguez de Castro F, Sole Violan J, Lafarga Capuz B, Caminero Luna J, Gonzalez Rodriguez B, Manzano Alonso JL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 1991 Feb;19 (2):171-5.
160. Prats E, Dorca J, Pujol M, Garcia L, Barreiro B, Verdaguer R, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2002 May;19 (5):944-51.
161. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jan;147 (1):38-44.

162. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26 (2):236-44.
163. Chastre J, Viau F, Brun P, Pierre J, Dauge M, Bouchama A, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:924-9.
164. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodríguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140 (2):306-10.
165. Johanson W, Siedenfeld J, Gomez P, De los Santos R, Coalson J. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:259-64.
166. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug;150 (2):565-9.
167. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1995 Jul;108 (1):203-7.
168. Rumbak MJ, Bass RL. Tracheal aspirate correlates with protected specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia. *Chest*. 1994 Aug;106 (2):531-4.
169. Violan J, de Castro F, Luna J. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1993;103:386-90.
170. Griffin JJ, Meduri GU. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am*. 1994;78 (5):1091-122.
171. Meduri G, Beals D, Majjub G, Baselski V. Protected bronchoalveolar lavage: a new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal respiratory secretions. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:855-64.
172. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Annals of Internal Medicine*. 1984 Jul;101 (1):1-7.
173. Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia [see comments]. *Chest*. 1991;100 (1):179-90.
174. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992 Nov;102 (5 Suppl 1):557S-64S.
175. Faling LJ. New advances in diagnosing nosocomial pneumonia in intubated patients. Part I. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137 (2):253-5.
176. el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Dec;148 (6 Pt 1):1552-7.
177. Chastre J, Fagon JY, Soler P, Bornet M, Domart Y, Trouillet JL, et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the

usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med.* 1988 Oct;85 (4):499-506.

178. Sole Violan J, Rodriguez de Castro F, Caminero Luna J, Bordes Benitez A, Manzano Alonso JL. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1993 Feb;103 (2):386-90.

179. Chastre J, Fagon JY, Domart Y, Gibert C. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989 Jan;8 (1):35-9.

180. Zedtwitz-Liebenstein K, Schenk P, Apfalter P, Fuhrmann V, Stoiser B, Graninger W, et al. Ventilator-associated pneumonia: Increased bacterial counts in bronchoalveolar lavage by using urea as an endogenous marker of dilution. *Crit Care Med.* 2005;33 (4):756-9.

181. Chendrasekhar A. Are routine blood cultures effective in the evaluation of patients clinically diagnosed to have nosocomial pneumonia? *Am Surg.* 1996;62 (5):373-6.

182. Taylor GD, Buchanan Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest.* 1995;108 (3):786-8.

183. Rello J, Mirelis B, Alonso C, Prats G. Lack of usefulness of blood cultures to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 1991;4 (8):1020.

184. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34 (3):653-9.

185. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Jul;138 (1):110-6.

186. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152 (1):231-40.

187. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992 Nov;102 (5 Suppl 1):571S-9S.

188. Georges H, Santre C, Leroy O, Roussel-Delvallez M, Caillaux M, Beuscart C, et al. Reliability of quantitative cultures of protected specimen brush after freezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153 (2):855-7.

189. de Lassence A, Joly-Guillou ML, Salah A, Martin-Lefevre L, Hidri N, Ricard JD, et al. Accuracy of delayed (24 hours) processing of bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32 (3):680-5.

190. Rello J, Mariscal D, Gallego M, Valles J. Effect of enriched thioglycolate on direct examination of respiratory specimens and guiding initial empirical therapy in intubated patients with pneumonia: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 2002 Feb;30 (2):311-4.

191. Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush [see comments]. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148 (1):138-44.

192. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Antoun S, Nitenberg G. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162 (5):1731-7.
193. Papazian L, Autillo-Touati A, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Saux P, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: an evaluation of direct examination and presence of intracellular organisms. *Anesthesiology*. 1997 Aug;87 (2):268-76.
194. Marquette CH, Wallet F, Neviere R, Copin MC, Saulnier F, Drault JN, et al. Diagnostic value of direct examination of the protected specimen brush in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 1994 Jan;7 (1):105-13.
195. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158 (3):870-5.
196. Laupland KB, Church DL, Gregson DB. Validation of a rapid diagnostic strategy for determination of significant bacterial counts in bronchoalveolar lavage samples. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129 (1):78-81.
197. Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, Day AG, Verdant C, Heyland DK. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. *J Crit Care*. 2008 Mar;23 (1):74-81.
198. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. *Clin Infect Dis*. 2004;39 (8):1161-9.
199. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44 (3):382-7.
200. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest*. 2005 Oct;128 (4):2706-13.
201. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*. 2001;29:N64-N8.
202. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Dec;150 (6 Pt 1):1545-9.
203. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, RR DE, Conti G, et al. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest*. 1994;105 (1):224-8.
204. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991 Aug;100 (2):439-44.
205. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV, Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 1996 Apr;109 (4):1019-29.
206. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157 (2):531-9.



- 
207. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2006 Sep;130 (3):787-93.
208. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest*. 2000 May;117 (5):1434-42.
209. Pawar M, Mehta Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003 Feb;17 (1):22-8.
210. Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:668-71.
211. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157 (4 Pt 1):1165-72.
212. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung diseases: a bronchoscopic study. *Eur Respir J*. 1997;10:1137-244.
213. Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Apr;153 (4 Pt 1):1292-8.
214. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 1996 Feb;84 (2):280-7.
215. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:583-90.
216. Gage AA, Dean DC, Schimert G, Minsley N. Aspergillus infection after cardiac surgery. *Arch Surg*. 1970 Sep;101 (3):384-7.
217. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest*. 1998 Jul;114 (1):146-9.
218. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med*. 1999 Sep;20 (3):653-70.
219. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med*. 2003 Mar 18;138 (6):494-501.
220. Antonelli M, Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care*. 2000;4 (1):15-22.
221. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 May 1;128 (9):721-8.

- 
222. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *Jama*. 2000 Nov 8;284 (18):2361-7.
223. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344:817-22.
224. Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *JAMA*. 2000;284:2376-8.
225. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10;350 (24):2452-60.
226. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ*. 2009;338:b1574.
227. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471-7.
228. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000 Aug;118 (2):459-67.
229. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appere-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33 (1):120-7.
230. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jan 12;371 (9607):126-34.
231. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med*. 2002 May 30;346 (22):1715-22.
232. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Clinkscale D, Coopersmith CM, Fraser VJ, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2002 Nov;30 (11):2407-12.
233. Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2007 Jun;35 (6):1543-9.
234. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184 (9):1041-7.
235. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med*. 2003 Oct;29 (10):1849-53.
236. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 1;176 (11):1079-83.

237. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, Van de Velde S, Herck I, Blot S. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Apr;135 (4):771-6.
238. Miller MA, Arndt JL, Konkle MA, Chenoweth CE, Iwashyna TJ, Flaherty KR, et al. A polyurethane cuffed endotracheal tube is associated with decreased rates of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2011 Jun;26 (3):280-6.
239. Greene R, Thompson S, Jantsch HS, Teplick R, Cullen DJ, Greene EM, et al. Detection of pooled secretions above endotracheal-tube cuffs: value of plain radiographs in sheep cadavers and patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Dec;163 (6):1333-7.
240. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011 Aug;39 (8):1985-91.
241. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2005 Jan;118 (1):11-8.
242. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest*. 1999 Nov;116 (5):1339-46.
243. Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest*. 2008 Nov;134 (5):938-46.
244. Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu ZX, Baccarelli A, Kolobow T. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. *Crit Care Med*. 2004 Oct;32 (10):2071-8.
245. Holzapfel L. Nasal vs oral intubation. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69:348-52.
246. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, Bohe J, Piralla B, Couprie A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159 (3):695-701.
247. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Jun;32 (6):1396-405.
248. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Aug 1;123 (3):168-74.
249. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Apr;143 (4 Pt 1):738-43.
250. Long MN, Wickstrom G, Grimes A, Benton CF, Belcher B, Stamm AM. Prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients with one versus three ventilator circuit changes per week. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Jan;17 (1):14-9.
251. Hess D, Burns E, Romagnoli D, Kacmarek RM. Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82 (4):903-11.

252. Lorente L, Lecuona M, Galvan R, Ramos MJ, Mora ML, Sierra A. Periodically changing ventilator circuits is not necessary to prevent ventilator-associated pneumonia when a heat and moisture exchanger is used. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Dec;25 (12):1077-82.
253. Han J, Liu Y. Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2010 Apr;55 (4):467-74.
254. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, Mier L, Le Bourdelles G, Cohen Y, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchangers: effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr;151 (4):986-92.
255. Kirton OC, DeHaven B, Morgan J, Morejon O, Civetta J. A prospective, randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest*. 1997 Oct;112 (4):1055-9.
256. Kelly M, Gillies D, Todd DA, Lockwood C. Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 (4):CD004711.
257. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med*. 1978 Apr;64 (4):564-8.
258. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Oct;152 (4 Pt 1):1387-90.
259. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Nov 27;354 (9193):1851-8.
260. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2009 Dec;24 (4):515-22.
261. Li Bassi G, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36 (2):518-25.
262. Mauri T, Berra L, Kumwilaisak K, Pivi S, Ufberg JW, Kueppers F, et al. Lateral-horizontal patient position and horizontal orientation of the endotracheal tube to prevent aspiration in adult surgical intensive care unit patients: a feasibility study. *Respir Care*. 2010 Mar;55 (3):294-302.
263. Pingleton SK. Enteral nutrition as a risk factor for nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989 Jan;8 (1):51-5.
264. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002 May-Jun;26 (3):174-81.
265. Craven DE, Driks MR. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect*. 1987 Mar;2 (1):20-33.
266. Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2006 May;32 (5):639-49.

- 
267. Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care*. 2003 Jun;7 (3):R46-51.
268. Bauer TT, Torres A, Ferrer R, Heyer CM, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Biofilm formation in endotracheal tubes. Association between pneumonia and the persistence of pathogens. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002 Feb;57 (1):84-7.
269. Ramirez P, Ferrer M, Torres A. Prevention measures for ventilator-associated pneumonia: a new focus on the endotracheal tube. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 Apr;20 (2):190-7.
270. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *Jama*. 2008 Aug 20;300 (7):805-13.
271. Shorr AF, Zilberberg MD, Kollef M. Cost-effectiveness analysis of a silver-coated endotracheal tube to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Aug;30 (8):759-63.
272. Berra L, Curto F, Li Bassi G, Laquerriere P, Baccarelli A, Kolobow T. Antibacterial-coated tracheal tubes cleaned with the Mucus Shaver : a novel method to retain long-term bactericidal activity of coated tracheal tubes. *Intensive Care Med*. 2006 Jun;32 (6):888-93.
273. Kolobow T, Berra L, Li Bassi G, Curto F. Novel system for complete removal of secretions within the endotracheal tube: the Mucus Shaver. *Anesthesiology*. 2005 May;102 (5):1063-5.
274. Berra L, Coppadoro A, Bittner EA, Kolobow T, Laquerriere P, Pohlmann JR, et al. A clinical assessment of the Mucus Shaver: a device to keep the endotracheal tube free from secretions. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40 (1):119-24.
275. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control*. 2002 Dec;30 (8):S1-46.
276. Girou E, Loyeau S, Legrand P, Oppein F, Brun-Buisson C. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *Bmj*. 2002 Aug 17;325 (7360):362.
277. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2001 Apr;119 (4):1222-41.
278. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *Jama*. 2009 May 27;301 (20):2120-8.
279. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2000 Nov 4;321 (7269):1103-6.
280. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1998 Mar 19;338 (12):791-7.
281. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, de Leeuw PW, van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154 (5):1339-46.

282. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respir Care*. 2004 Aug;49 (8):926-39.
283. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004 Aug 17;141 (4):305-13.
284. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2001 May;17 (5):1034-45.
285. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care*. 2010;14 (5):R194.
286. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38 (4):1197-205.
287. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Nov;38 (11):2222-8.
288. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med*. 1984;10 (4):185-92.
289. de Smet AM, Bonten MJ. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Apr;21 (2):179-83.
290. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Brazzi L, et al. Antibiotics for preventing respiratory tract infections in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 (4):CD000022.
291. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Brazzi L, et al. Antibiotics for preventing respiratory tract infections in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 (2):CD000022.
292. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360 (1):20-31.
293. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernards AT, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11 (5):372-80.
294. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 1;181 (5):452-7.
295. de Smet AM, Hopmans TE, Minderhoud AL, Blok HE, Gossink-Franssen A, Bernards AT, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx: hospital acquired infections after discharge from the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2009 Sep;35 (9):1609-13.
296. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011 Nov;11 (11):845-54.

- 
297. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers GT. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr*. 2010 Mar;140 (3):698S-712S.
298. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 15;182 (8):1058-64.
299. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371 (9613):651-9.
300. Hoth JJ, Franklin GA, Stassen NA, Girard SM, Rodriguez RJ, Rodriguez JL. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma*. 2003 Aug;55 (2):249-54.
301. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 May;155 (5):1729-34.
302. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Jama*. 1998 Oct 14;280 (14):1233-7.
303. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Critical Care Medicine*. 2000 Oct;28 (10):3456-64.
304. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Oct;156 (4 Pt 1):1040-8.
305. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001 Jun;29 (6):1109-15.
306. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163 (6):1371-5.
307. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama*. 2003 Nov 19;290 (19):2588-98.
308. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004 May;125 (5):1791-9.
309. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003 Oct 2;349 (14):1341-8.
310. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344 (6):403-9.

- 
311. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348 (14):1322-32.
312. Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14;346 (7):491-6.
313. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion*. 1999 Jul;39 (7):701-10.
314. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002 Oct;30 (10):2249-54.
315. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004 Mar;32 (3):666-74.
316. Al-Tawfiq JA, Abed MS. Decreasing ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units using the Institute for Healthcare Improvement bundle. *Am J Infect Control*. 2010 Sep;38 (7):552-6.
317. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010 Nov 15;51 (10):1115-22.
318. Morris AC, Hay AW, Swann DG, Everingham K, McCulloch C, McNulty J, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Crit Care Med*. 2011 Oct;39 (10):2218-24.
319. Cook D, Ricard JD, Reeve B, Randall J, Wigg M, Brochard L, et al. Ventilator circuit and secretion management strategies: a Franco-Canadian survey. *Crit Care Med*. 2000 Oct;28 (10):3547-54.
320. Rello J, Lorente C, Bodi M, Diaz E, Ricart M, Kollef MH. Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest*. 2002 Aug;122 (2):656-61.
321. Ricart M, Lorente C, Diaz E, Kollef MH, Rello J. Nursing adherence with evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2003 Nov;31 (11):2693-6.
322. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, McMullin JP. Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention. *Crit Care Med*. 2002 Jul;30 (7):1472-7.
323. Vidaur L, Sirgo G, Rodriguez AH, Rello J. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005 Jul;50 (7):965-74; discussion 74.
324. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 Feb;115 (2):462-74.
325. Teixeira PJ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JM. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect*. 2007 Apr;65 (4):361-7.



326. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001 Feb;27 (2):355-62.
327. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006 Aug;130 (2):597-604.
328. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160 (2):608-13.
329. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest.* 1997 Oct;112 (4):1050-4.
330. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994;20 (3):193-8.
331. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med.* 2003 Jun;29 (6):876-83.
332. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 15;34 (8):1047-54.
333. Malangoni MA, Crafton R, Mocek FC. Pneumonia in the surgical intensive care unit: factors determining successful outcome. *Am J Surg.* 1994 Feb;167 (2):250-5.
334. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161 (3 Pt 1):753-62.
335. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Oct 15;57 (Suppl 2):S4-9.
336. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med.* 1991 Nov 1;115 (9):674-80.
337. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaut Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Feb;35 (2):352-4.
338. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med.* 2005 Sep;33 (9):1983-7.
339. Conte JEt Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1475-80.
340. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Feb;37 (2):281-6.

341. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003 Nov;124 (5):1789-97.
342. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30 (3):388-94 Epub 2004 Jan 9.
343. Kalil AC, Murthy MH, Hermesen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Sep;38 (9):1802-8.
344. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2011 May;139 (5):1148-55.
345. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54 (5):621-9.
346. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KVJ, Johnson RH, Heard SO, et al. Severe Pneumonia Study Group. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:547-57.
347. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1309-13.
348. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*. 1989;87:540-6.
349. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2004 Mar 20;328 (7441):668.
350. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escorresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35 (8):1888-95.
351. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003;289:885-8.
352. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1-9.
353. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1999 May;28 (5):1008-11.

354. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2003 Dec 1;37 (11):e154-60.
355. Rios FG, Luna CM, Maskin B, Saenz Valiente A, Lloria M, Gando S, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J*. 2007 Aug;30 (2):307-13.
356. Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Sep;14 (9):816-27.
357. Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, Kimura S, Miyazaki C, Ishii Y, et al. Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63 (3):534-42.
358. Hamer DH, 2000;162:328–330. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:328-30.
359. Montero A, Corbella X, Ariza J. Clinical relevance of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2003 Oct;31 (10):2557-9.
360. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun 1;34 (11):1425-30.
361. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel IM, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36 (9):1111-8.
362. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2206-12.
363. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*. 1991;115:585-90.
364. Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush K. Effects of inoculum and  $\beta$ -lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol*. 2004;42:269-75.
365. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004;39:31-7.
366. Brown RB, Kruse JA, Counts GW, Russell JA, Christou NV, Sands ML. Endotracheal Tobramycin Study Group. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:269-72.
367. Klick JM, du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Teres D, Bushnell LS, Feingold DS. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest*. 1975 Mar;55 (3):514-9.

368. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2007 Jul;52 (7):866-84.
369. Cavalcanti M, Valencia M, Torres A. Respiratory nosocomial infections in the medical intensive care unit. *Microbes Infect*. 2005 Feb;7 (2):292-301.
370. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32 (4):938-45.
371. Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, et al. The Association of Complication Type with Mortality and Prolonged Stay After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg*. 2002;94:1072-8.
372. Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, Benzer TI, Metlay JP, Chang YC, et al. Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 10;160 (1):98-104.
373. McCabe W, Jackson G. Gram-negative bacteremia, I: etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:847-55.
374. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
375. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology*. 1963;24:111.
376. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salomon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
377. Knaus W, Zimmerman J, Wagner D, Draper E, Lawrence D. APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiological based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9:591-97.
378. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993 Dec 22-29;270 (24):2957-63.
379. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30 (4):633-8.
380. Horan T, Gaynes R, Marton W, Jarvis W, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992;20:271-4.
381. Ang RP. Use of the Jackknife statistic to evaluate result replicability. *Journal of General Psychology*. 1998;125:218-28.
382. Garfield M, Jeffrey R, Ridley S. An assessment of the staffing level required for a high-dependency unit. *Anaesthesia*. 2000;55 (2):137-43.
383. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Jan;21 (1):12-7.

- 
384. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157 (4 Pt 1):1151-8.
385. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med*. 1998 Oct;24 (10):1040-6.
386. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Aug;21 (8):510-5.
387. Yende S, Wunderink R. Causes of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2002 Jul;122 (1):245-52.
388. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest*. 2000;117 (4 Suppl 2):177S-81S.
389. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest*. 2001 Sep;120 (3):955-70.
390. Johnson JR. Impact of infectious diseases specialists. *Clin Infect Dis*. 2000 May;30 (5):838-9.
391. Price J, Ekleberry A, Grover A, Melendy S, Baddam K, McMahon J, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Oct;27 (10):2118-24.
392. Bjerke HS, Leyerle B, Shabot MM. Impact of ICU nosocomial infections on outcome from surgical care. *Am Surg*. 1991 Dec;57 (12):798-802.
393. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29 (12):2303-9.
394. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993 Mar;94 (3):281-8.
395. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trovillion E, et al. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1998 Mar;113 (3):759-67.
396. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15 (9):587-627.
397. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 27;362 (9389):1011-6.
398. Kollef MH. Selective digestive decontamination should not be routinely employed. *Chest*. 2003 May;123 (5 Suppl):464S-8S.
399. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg*. 1999 Feb;134 (2):170-6.

- 
400. Mohnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Bottiger BW, Levin J, et al. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2011 Jan;37 (1):97-109.
401. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007 Nov 27;116 (22):2544-52.
402. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340 (6):409-17.
403. Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, et al. Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. *Jama.* 1995 May 10;273 (18):1439-44.
404. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011 Mar;91 (3):944-82.
405. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Sep;158 (3):908-16.
406. van Saene HK, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med.* 2003 May;29 (5):677-90.